

EP



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 P-31481	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/01451	国際出願日 (日.月.年) 23.03.99	優先日 (日.月.年) 24.03.98
出願人(氏名又は名称) 日本油脂株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 1 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 08 G 65/28, C 08 G 65/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 08 G 65/00-65/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C A S o n - l i n e

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 58-185622, A (株式会社資生堂) 29. 10 月. 1983 (29. 10. 83), 特許請求の範囲 (ファミリー 無し)	1-7
A	J P, 10-53647, A (三菱化学株式会社) 24. 2 月. 1998 (24. 02. 98), 特許請求の範囲 & D E, 19723667, A1	1-7
A	J P, 10-168177, A (三菱化学株式会社) 23. 6 月. 1998 (23. 06. 98), 特許請求の範囲 (ファミリ ー無し)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

寺坂 真貴子



4 J

9457

電話番号 03-3581-1101 内線 3459



PCT

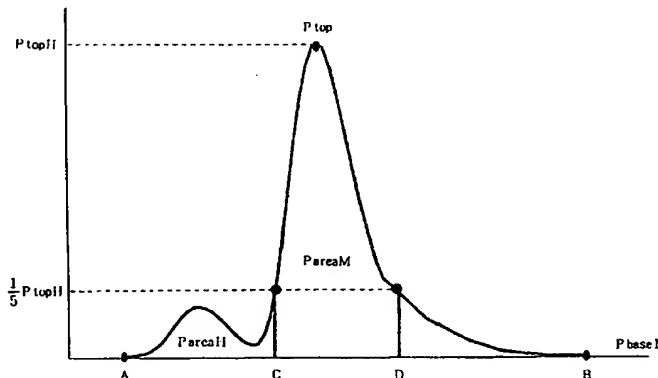
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

9/367642

<p>(51) 国際特許分類6 C08G 65/28, 65/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/48948</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月30日(30.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01451</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月23日(23.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/76286 1998年3月24日(24.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本油脂株式会社(NOF CORPORATION)[JP/JP] 〒150-6019 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 安河内徹(YASUKOHCHI, Tohru)[JP/JP] 〒224-0033 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎東一丁目1番 3-401号 Kanagawa, (JP)</p> <p>三近幸三(SANCHIKA, Kouzoh)[JP/JP] 〒210-0804 神奈川県川崎市川崎区藤崎二丁目3番9-105号 Kanagawa, (JP)</p> <p>伊藤智佳(ITO, Chika)[JP/JP] 〒211-0951 神奈川県川崎市幸区東古市場103-203 Kanagawa, (JP)</p>		<p>円山圭一(MARUYAMA, Kei-ichi)[JP/JP] 〒210-0804 神奈川県川崎市川崎区藤崎二丁目3番9-206号 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: OXIRANE DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 オキシラン誘導体及びその製造方法



(57) Abstract

Oxirane derivatives which have a high purity and a high molecular weight and are useful as a material for medicinal applications, mainly drug delivery systems; and a process for producing the oxirane derivatives. The oxirane derivatives are represented by the general formula $RO(C_2H_4O)_nH$ (wherein R is a C_{1-7} hydrocarbon group and n is 20 to 900), give (A) a gel permeation chromatogram which satisfies the relationship $P_{arecM}/P_{arecL} \geq 0.85$ [wherein P_{arecL} is the total peak area above the base line (P_{baseL}); and P_{arecM} is the area of that part of the peak which ranges from the point at which the height of the elution curve extending from the elution initiation point toward the peak top (P_{topH}) is $1/5$ the peak height (P_{topH}) to the point at which the height of the elution curve extending from the P_{topH} toward the elution termination point is $1/5$ the P_{topH}], and give (B) a thin-layer chromatogram showing that the main spot ranging in R_f value from 0.2 to 0.8 has a purity of 98 % or higher. The process comprises reacting ROH with oxirane while regulating the water content in the reaction system to 5 ppm or lower.

高純度かつ高分子量であって、薬物送達システムを主とする医薬用途の原料として有用なオキシラン誘導体及びその製造方法を提供する。

すなわち、本発明は、一般式 $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$ （Rは炭素数1～7の炭化水素基、nは20～900）で示されるオキシラン誘導体において、（A）ゲル浸透クロマトグラムのベースラインPbaseLから上の全ピーク面積をPareaとし、ピークの頂点Ptopの高さをPtopHとし、溶出開始点からPtopに向かう溶出曲線の高さがPtopHの1/5になる点から、Ptopから溶出終了点に向かう溶出曲線の高さがPtopHの1/5になる点までの間のピーク面積をPareaMとしたとき、 $\text{PareaM}/\text{Parea} \geq 0.85$ なる関係を満足し、（B）薄層クロマトグラムのRf値0.2～0.8の範囲の主スポットの純分が98%以上であるオキシラン誘導体、及び、反応系中の水分を5ppm以下としてR.OHにオキシランを反応する該オキシラン誘導体の製造方法である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

オキシラン誘導体及びその製造方法

技術分野

本発明は、オキシラン誘導体及びその製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、分子量分布が狭く、不純物の少ない高純度かつ高分子量のオキシラン誘導体であって、ポリペプチド、酵素などの生理活性蛋白質の化学修飾、リポソーム、ポリマーミセルなどの薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）における化学修飾を主とする医薬用途に用いられる末端変性オキシラン誘導体の出発物質として有用な高純度かつ高分子量であるオキシラン誘導体及びその製造方法に関する。

背景技術

近年になり、末端変性オキシラン化合物が、ドラッグデリバリーシステムの重要な担体として注目を集めるようになり、オキシラン化合物にアミノ基やカルボキシル基を導入した化合物の研究が盛んに行われている。このような末端変性オキシラン化合物としては、トリアジン環を介した2,4-ビス(メトキシポリエチレングリコール)-6-クロロ-s-トリアジン(特開平3-72469号公報)や、メトキシポリエチレングリコールの末端水酸基をカルボキシメチル基に変換したのちヒドロキシサクシンイミドエステルとしたもの(E. Dellacherie et al., Macromol. Chem., Suppl. 9, 43~46, 1985)などが示されており、これらの末端変性オキシラン化合物とその応用例をまとめたものとして「Laboratory Synthesis of Polyethylene Glycol Derivatives」(J. Milton Harris, Macromol. Chem. Phys., C25(3), 325-375, 1985)、Biochemical and Biophysical Research Commu., Vol. 125, No. 2, p761-

766, 1984, K. Takahashi, A. Ajima, et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 216, No. 2, p410-414, 1981, Y. Kamisaki, H. Wada, et al., Gann, Vol. 73, p470-474, 1982, Y. Kamisaki, H. Wada, et al., Chemistry Letters, p773-776, 1980, A. Matsushima, H. Nishimura, et al., J. Biomater. Sci. Polymer Edn., Vol. 2, No. 1, p61-65, 1991, K. Ono, Y. Kai, H. Maeda et al., Jpn. J. Cancer Res. (Gann), Vol. 77, p1264-1270, 1986, T. Yoshimoto, H. Nishimura, Y. Saito, et al. などが出版されている。このような末端変性オキシラン化合物は、活性水素を有する化合物にオキシラン又はアルキルオキシランを付加した高分子量のオキシラン化合物を出発物質とし、末端水酸基に対する反応により、種々の官能基を有する化合物に変換することにより製造することができる。このとき使用される出発物質であるオキシラン化合物としては、脂肪族アルコールや芳香族アルコールにオキシラン又はアルキルオキシランを付加した水酸基を1個有する化合物と、多価アルコールにアルキルオキシランを付加した水酸基を2個以上有する化合物が知られている。

一方、これらの末端変性高分子量オキシラン化合物は、医薬用途に使用される場合が多いために、高純度の化合物である必要があり、高純度の物質あるいはそれらの製法について種々の提案がなされている。例えば、特開平3-72469号公報と特開平8-165343号公報には、オキシラン化合物の末端水酸基の変性率をあげ、副生物の発生しにくい合成方法を取り、副生した不純物は精製工程で極力除去することにより、高純度の末端変性オキシラン化合物を製造する方法が提案されている。このような製造方法においては、オキシラン化合物から末端変性誘導体を製造する際の高純度化に関心が払われ、原料として使用するオキシラン化合物が有する不純物は、ほとんど考慮されていない。その結果、性質の

類似した異なる分子量のオキシラン化合物や、官能基数の異なるオキシラン化合物から誘導される末端変性物などは、その物性が目的物と非常に類似したものであるために、構造によっては除去が困難なものも多く、除去が可能な場合も多いの工程が必要となり、収率の低下などの問題が発生している。

例えば、メトキシポリエチレングリコールなどの1個の水酸基を有するオキシラン化合物を出発物質として、末端変性オキシラン化合物の合成を試みた場合、薬剤設計上は1個の水酸基のみを変性した特定分子量の末端変性オキシラン化合物を設計することになり、得られた化合物中に不純物として2個の水酸基を変性した末端変性化合物や、異なる分子量の化合物などが含まれると、目的の性能が得られず、薬剤の品質設計上、重大な問題となる。例えば、副生物が多いと副生物自体の毒性調査が必要であり、場合によっては治験検討をやり直す必要も生ずる。

通常、水酸基を1個有するオキシラン化合物は、水酸基を1個有する一価アルコールを出発物質とし、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ触媒、あるいは、三フッ化硼素、四塩化錫などのルイス酸触媒を用いて、オキシランを付加反応することにより得ることができる。このとき、反応系中に触媒や原料アルコールに含まれる水分子が存在すると、水分子にオキシランが付加して水酸基を2個有するポリエチレングリコールが副生することになる。ポリエチレングリコールは反応点を2個有するために、反応点が1個の主目的物の約2倍量のオキシランが付加されることになり、分子量が主目的物の約2倍のものとなる。

このとき原料として用いるアルコールの炭素数が大きく、沸点が水より顕著に高い場合は、触媒を仕込んだ後に減圧下に脱水して系中の水分を除去することにより、副生ジオール化合物をある程度少なくすることはできるが、原料アルコールの炭素数が少ないと、原料の沸点が水の沸点と近い、あるいは、水の沸点より低いために、減圧下に脱水して系中の水分を除去することは不可能である。しかるに、医薬品原料として用いられる末端変性高分子量オキシラン化合物に用いられる原料アルコールは、大半が炭素数が1～4の脂肪族アルコールあるいは水酸基の保護基として用いられる炭素数6～7の芳香族アルコールである。

また、反応する温度と触媒量により、分解反応が同時に起こって低分子量のビニル系化合物が副生することも示唆されている（大島義彦ほか、塗装工学、第22巻、第9号、397～403頁、1987）。このようなビニルエーテル類は、酸性条件で容易に加水分解して水酸基を生成するために、アルカリ触媒の除去に鉍酸などを用いると、主成分とは分子量の異なるオキシラン誘導体となり、次の反応で分子量の異なる末端変性体になる。一方、触媒の除去に鉍酸を用いない場合は、ビニル基のままで存在するために、末端に官能基を導入する際に反応せずにそのまま不純物として残ってしまう。さらに、オキシランのような環状モノマーの重合は、連鎖停止を伴わずにモノマー付加反応で生成する重合体として分類され、ポアソン分布をとるポリマーであることが知られており（P. J. フローリー著、岡小天訳、高分子化学、下巻、314～315頁、丸善株式会社、1964）、重量平均分子量 M_w と数平均分子量 M_n の比は、出発物質に対するオキシランの付加モル数を a として、次式で与えられることも知られている。

$$M_w/M_n = 1 + a / (a + 1)^2$$

この式から算出される多分散度と実測される多分散度が近いほど、ポリマーが均一であるということになるが、ポリマーの分子量が増すにつれ実際の多分散度とポアソン分布計算式の値がずれてくることも知られている（大島義彦ほか、塗装工学、第22巻、第9号、397～403頁、1987）。このことは、多くのオキシラン誘導体が均一な反応によって得られていないことを示している。

このような不純物を含むオキシラン化合物を用いて末端変性オキシラン化合物を合成した場合、種々の不純物が新たに副生し、不純物の物性が目的物の物性と類似するために、不純物を効果的に除去することは困難である。また、不純物を含んだまま薬剤との結合を行うと、得られる薬剤は不均一なものとなり、一定の品質のものを常に得ることが極めて困難となる。そのため、末端変性オキシラン化合物の原料として用いるオキシラン化合物は、これらの不純物を含まない高純度のものである必要がある。オキシラン化合物が低分子量であれば、蒸留などの精製操作により、このような不純物を除去することは可能であるが、目的物が高分子量である場合、このような不純物を含むオキシラン化合物から工業的な分離

及び精製手段、例えば、再結晶、再沈殿、限外ろ過、分取液体クロマトグラフィーなどによっては、効率的に目的物である高純度かつ高分子量のオキシラン誘導体は得られていない。そのために、高分子量及び低分子量の不純物を含まず、かつポアソン分布計算式に近似する多分散度を有する高純度かつ高分子量のオキシラン化合物は、いまだ得られていない。

本発明は、分子量分布が狭く、不純物の少ない高純度かつ高分子量のオキシラン誘導体であって、ポリペプチド、酵素などの生理活性蛋白質の化学修飾、リボソーム、ポリマーミセルなどの薬物送達システム(ドラッグデリバリーシステム)における化学修飾を主とする医薬用途に用いられる末端変性オキシラン誘導体の出発物質として有用な高純度かつ高分子量であるオキシラン誘導体及びその製造方法を提供することを目的としてなされたものである。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、出発物質であるオキシラン誘導体、特に1個の水酸基を有するオキシラン誘導体について検討したところ、大半のオキシラン誘導体には、目的物に対して分子量が約2倍である化合物や、低分子量の化合物が多量に含まれており、しかも主成分である化合物もポアソン分布から大きくはずれて、均一なものではなく、さらに詳細に検討すると、薄層クロマトグラフィーによる分析結果でも、R_f値の異なる2～3個のスポットを有することを見いだした。これは、ゲル浸透クロマトグラフィーが分子量による分離システムであり、分子量が目的物と同一あるいは近似の不純物が存在すると分離が困難となるのに対して、薄層クロマトグラフィーは化合物の極性により分離するシステムであるので、ゲル浸透クロマトグラフィーでは分離できない化合物も分離することが可能となるためである。これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、ゲル浸透クロマトグラフィーによる分析で高純度であるばかりでなく、薄層クロマトグラフィーでも極めて高純度であるオキシラン誘導体及びその製造方法の開発に成功した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 [1] で示されるオキシラン誘導体において、



(A) ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線を P base L とし、P base L から上の全ピーク面積を P area とし、屈折率最大ピークの頂点 P top の P base L からの高さを P top H とし、溶出開始点から P top に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点から、P top から溶出終了点に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P area M としたとき、P area と P area M が、

$$P area M / P area \geq 0.85$$

なる関係を満足し、

(B) 薄層クロマトグラフィーによりクロロホルムとメタノールの混合比が 8.5 : 1.5 (容量比) である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンストメーターで各スポットの純分を測定したとき、R_f 値 0.2 ~ 0.8 の範囲の主スポットの純分が 98% 以上であることを特徴とするオキシラン誘導体、

(ただし、一般式 [1] において、R は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であり、n はオキシラン基の平均付加モル数で 2.0 ~ 9.00 である。)、

(2) クロマトグラムの溶出開始点から、P top に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P area H としたとき、P area と P area H が、

$$P area H / P area \leq 0.05$$

なる関係を満足する第(1)項記載のオキシラン誘導体、

(3) クロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量を P top Mw とし、原料として用いる化合物 R O H の分子量を R O H Mw とし、

$$P top E O mol = (P top Mw - R O H Mw) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数 P top E O mol が、P area M で示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比 P Mw / mn と、

$$P M_{mw}/m_n - [1 + P_{top} E O_{mol} / (1 + P_{top} E O_{mol})^2] \leq 0.02$$

なる関係を満足する第(1)項又は第(2)項記載のオキシラン誘導体、

(ただし、化合物R O Hにおいて、Rは炭素数1～7の炭化水素基である。)、

(4) 一般式[1]において、RがC H₃である第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のオキシラン誘導体、

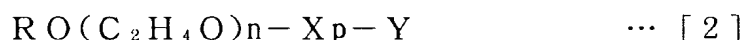
(5) 化合物R O Hとオキシランを反応させるとき、反応系中の水分を5 ppm以下とすることを特徴とする第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のオキシラン誘導体の製造方法、

(ただし、化合物R O Hにおいて、Rは炭素数1～7の炭化水素基である。)、

(6) 一般式[1]において、RがC H₃である第(5)項記載のオキシラン誘導体の製造方法、

及び、

(7) 第(1)項、第(2)項、第(3)項又は第(4)項記載のオキシラン誘導体を原料として用いることを特徴とする一般式[2]で示されるオキシラン誘導体、



(ただし、一般式[2]において、Rは炭素数1～7の炭化水素基であり、nは20～900であり、Xは炭素数1～3の炭化水素基又は-C O (C H₂)_q- (q = 2～4)であり、Yはアミノ基又はカルボキシル基であり、pは0または1である。)、

を提供するものである。

図面の簡単な説明

第1図は、オキシラン誘導体のゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。

第2図は、薄層クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムのモデル図である。

第3図は、実施例1のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第4図は、実施例1のメトキシポリオキシランの薄層クロマトグラムである。

第5図は、実施例2のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第6図は、実施例3のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第7図は、実施例4のエトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第8図は、実施例5のベンジロキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第9図は、比較例1のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第10図は、比較例1のメトキシポリオキシランの薄層クロマトグラムである。

第11図は、比較例2のベンジロキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第12図は、比較例3のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第13図は、比較例4のメトキシポリオキシランのゲル浸透クロマトグラムである。

第14図は、実施例6のメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルの液体クロマトグラムである。

第15図は、比較例5のメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルの液体クロマトグラムである。

第16図は、実施例8のメトキシポリオキシランモノアミンの液体クロマトグラムである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一態様のオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示される構造を有するものである。



一般式 [1] において、Rは炭素数1～7の炭化水素基であり、nはオキシラン基の平均付加モル数で20～900である。Rで示される炭素数1～7の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基などの炭素数1～7のアルキル基、フェニル基、ベンジル基などを挙げることができる。Rで示される炭化水素基の炭素数が8以上となると、一般式 [1] で示されるオキシラン誘導体の界面活性が強くなり、医薬用末端変性化合物の溶解性に悪影響を与えるおそれがある。これらの炭化水素基の中で、メチル基、エチル基及びベンジル基が好ましく、メチル基及びベンジル基が特に好ましい。

また、オキシランの平均付加モル数であるnは、20～900であり、より好ましくは50～900であり、さらに好ましくは100～900である。nが20未満であると、オキシラン誘導体に結合させる薬剤の機能の改良が不十分となり、また、オキシラン誘導体の細胞への影響が強くなるおそれがある。nが900を超えると、オキシラン誘導体のハンドリング性が著しく低下するおそれがある。

本発明の一般式 [1] で示される構造を有するオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線をPbaseLとし、PbaseLから上の全ピーク面積をPareaとし、屈折率最大ピークの頂点PtopのPbaseLからの高さをPtopHとし、溶出開始点からPtopに向かう溶出曲線のPbaseLからの高さがPtopHの1/5になる点から、Ptopから溶出終了点に向かう溶出曲線のPbaseLからの高さがPtopHの1/5になる点までのピーク面積をPareaMとしたとき、PareaとPareaMが、

$$PareaM / Parea \geq 0.85$$

なる関係を満足する。

ただし、この計算式においては、ゲル浸透クロマトグラフィーに使用した展開溶媒などに起因するピークや、使用したカラムや装置に起因するベースラインの

揺らぎによる疑似ピークは除いたオキシラン誘導体に由来するピークについてのみ計算する。

図1は、オキシラン誘導体のゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムモデル図である。ゲル浸透クロマトグラフに試料溶液を注入して展開すると、溶出開始点Aにおいて、最も分子量の高い成分の溶出が始まる。多くの場合、比較的高分子量の部分が小さいピークを示したのち溶出曲線は低下し、次いで主成分の溶出により屈折率最大ピークを有する主ピークが形成される。その後、溶出曲線は次第に低下して、溶出終了点Bにおいて、最も分子量の低い成分が溶出し、展開が終了する。溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線をP base Lとし、P base Lから上の全ピーク面積をP areaとする。また、屈折率最大ピークの頂点P topのP base Lからの高さをP top Hとし、溶出開始点からP topに向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Cから、P topから溶出終了点に向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Dまでの間のピーク面積をP area Mとする。さらに、溶出開始点Aから、溶出開始点からP topに向かう溶出曲線のP base Lからの高さが、P top Hの1/5になる点Cまでの間のピーク面積をP area Hとする。

本発明のオキシラン誘導体は、 $P\text{ area M} / P\text{ area}$ が0.85以上であり、より好ましくは $P\text{ area M} / P\text{ area}$ が0.88以上であり、さらに好ましくは $P\text{ area M} / P\text{ area}$ が0.91以上である。 $P\text{ area M} / P\text{ area}$ の値が大きいことは、オキシラン誘導体の分子量分布が狭く、高分子量又は低分子量の不純物が少ないことを示す。 $P\text{ area M} / P\text{ area}$ が0.85未満であると、分子量分布が広くなり、高分子量又は低分子量の不純物の含有量が多くなって、医薬用途の原料として純度が不十分となるおそれがある。

本発明のオキシラン誘導体は、 $P\text{ area H} / P\text{ area}$ が0.05以下であり、より好ましくは $P\text{ area H} / P\text{ area}$ が0.04以下であり、さらに好ましくは0.03以下である。 $P\text{ area H} / P\text{ area}$ の値が小さいことは、高分子量の不純物が少ないことを示す。 $P\text{ area H} / P\text{ area}$ が0.05を超えると、高分子量の不純物の含有量が多くなって、医薬用途の原料として用いた場合、副反応物により目的の医薬品

としての純度が不十分となるおそれがある。

本発明において、ゲル浸透クロマトグラフィーは、GPCシステムとしてSHODEX GPC SYSTEM-11、示差屈折計としてSHODEX RI-71、GPCカラムとしてSHODEX KF804L (ϕ 8 mm \times 300 mm) 3本を直列につなぎ、カラム恒温槽温度を40℃とし、展開溶媒としてテトラヒドロフランを1 ml/分の流速で流し、試料の0.1重量%溶液0.1 mlを注入することにより行う。各種の測定値は、溶出曲線をBORWIN GPC計算プログラムで解析して得られるものである。

本発明のオキシラン誘導体は、薄層クロマトグラフィーにより、クロロホルムとメタノールの混合比が85 : 15 (容量比)である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンストメーターで各スポットの純分を測定したとき、Rf値0.2 ~ 0.8の範囲の主スポットの純分が98%以上であり、より好ましくは主スポットの純分が99%以上である。薄層クロマトグラフィーにより分離した主スポットの純分が高いことは、極性的かつ分子量的にオキシラン誘導体が均質であることを示す。主スポットの純分が98%未満であると、医薬用途の原料として純度が不十分となるおそれがある。

本発明において、薄層クロマトグラフィーに用いる薄層プレートとしては、例えば、シリカゲル60ガラス薄層板(メルク社製、3 cm \times 12 cm)などを挙げることができる。展開溶媒は、クロロホルムとメタノールの容量比85 : 15の混合溶媒を用いる。薄層プレートにスポットする試料の量は、30 ~ 200 μ gであることが好ましく、50 ~ 100 μ gであることがより好ましい。また、展開距離は5 cm以上は必要であり、8 cm以上であることがより好ましい。

薄層クロマトグラフィーの分析方法の一例を挙げると、サンプル50 mgをクロロホルム1 gに溶解してサンプル液を調製する。次いで、薄層プレートの下部から2 cmの位置に、目盛り付きキャピラリーを用いてサンプル液を0.2 ~ 1 μ lスポット(原点)する。スポット後、薄層プレートは窒素ガスを用いて十分に乾燥させる。薄層クロマトグラフィー用展開槽に、調製した展開溶媒を0.5 ~ 1 cmの深さになるまで入れ、サンプルをスポットした薄層プレートを、原点が展開

溶媒に直接浸らないように静かに入れる。展開槽に蓋をし、薄層プレート上に上昇してくる溶媒の先端が、薄層プレートの上端から1 cmのラインにくるまで静置する。次いで、薄層プレートを展開槽から取りだし、窒素ガスを用いて十分に乾燥させ、沃素を入れた発色槽に入れ、10分間静置する。薄層プレートを取り出し、速やかにデンストメーターで各スポットのデータを読み込む。図2は、薄層クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムモデル図である。薄層クロマトグラムのRf値とは、原点から面積×濃度が最大である主スポットの先端までの距離 L_1 を、溶媒の展開距離 L で除した値である。

$$Rf値 = L_1 / L$$

デンストメーターで読み込んだデータは、画像解析ソフトにより各スポット別の面積×濃度の値から、主成分の純度を算出する。デンストメーターとしては、例えば、CAMAG社のTLC scanner 3などを用い、解析ソフトとしては(CATS) softwareなどを用いることができる。

本発明のオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量を P_{topMw} とし、原料として用いる化合物ROHの分子量を $ROHMw$ として、

$$P_{topE\,Omol} = (P_{topMw} - ROHMw) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数 $P_{topE\,Omol}$ が、 P_{areaM} で示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比 P_{Mmw}/mn と、

$$P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\,Omol} / (1 + P_{topE\,Omol})^2] \leq 0.02$$

なる関係を満足することが好ましく、

$$P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\,Omol} / (1 + P_{topE\,Omol})^2] \leq 0.015$$

なる関係を満足することがより好ましい。 $P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\,Omol} / (1 + P_{topE\,Omol})^2]$ の値が小さいことは、オキシラン誘導体がポアソン分布計算式に近似する多分散度を有し、オキシラン誘導体の分子量分布のポアソン分布からのずれが小さいことを示す。この値が0.02を超えると、医薬用途の原料として均質性が不十分となるおそれがある。

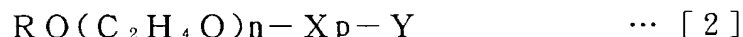
本発明のオキシラン誘導体は、化合物R OHとオキシランを反応系中の水分を5 ppm以下として反応させる。化合物R OHが脂肪族アルコールである場合、反応系をエタノールなどの水と共沸する溶剤で洗浄し、80～150℃、50 mmHg以下の減圧条件下で2時間以上脱水乾燥させたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留脱水した化合物R OHを原料とし、アルカリ触媒を用いることにより系中の水分を5 ppm以下にしたのち、乾燥窒素ガスの存在下にオキシランを連続的に50～130℃、好ましくは80～120℃で反応させることができる。使用するアルカリ触媒としては、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、これらの化合物R OHのアルコキシド、又はこれらの化合物R OHの溶液などを挙げることができる。オキシラン誘導体の製造には通常上述のアルカリ触媒の他に、三フッ化硼素や四塩化錫などのルイス酸触媒が用いられているが、酸触媒を用いると本発明のような高分子量の化合物を得ようとする、1,4-ジオキサンなどの環状モノマーや、環状ポリエーテルが副生し、目的の純度の化合物を得ることが困難となるため、好ましくない。また、目的とするオキシラン誘導体の分子量が大きく、反応後期に反応系の粘度が高くなり、反応系の攪拌が困難になることが予想される場合は、いったん反応系の水分を5 ppm以下にしたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留した、オキシランと反応する官能基を有しない沸点が50℃以上で、目的とするオキシラン誘導体を溶解することができる有機溶剤、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを、目的とするオキシラン誘導体の量の10～1,000%、好ましくは50～200%加えて、オキシランの付加反応を行うことができる。

化合物R OHが芳香族アルコールである場合は、前述の方法以外に、下記の方法によっても製造することができる。すなわち、反応系をエタノールなどの水と共沸する溶剤で洗浄し、80～150℃、50 mmHg以下の減圧条件下で1時間以上脱水乾燥させたのち、化合物R OHとナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどの金属アルコキシド触媒又はメタノール、エタノール、*t*-ブタノールなどの沸点90℃以下の低沸点溶剤希釈物を反応系に入れ、乾燥窒素ガス雰囲気中で反応系を再度50 mmHg以下の減圧下、80℃以

下の温度で希釈溶剤を除去するとともに、系中に混入した可能性のある微量水分を共沸脱水し、系中の水分を 5 ppm以下にしたのち、乾燥窒素ガスの存在下にオキシランを連続的に 50～130℃、好ましくは 80～120℃で反応させることができる。

また、目的とするオキシラン誘導体の分子量が大きく、反応後期の反応系の粘度が高くなり反応系の攪拌が困難になることが予想される場合には、いったん反応系の水分を 5 ppm以下にしたのち、金属ナトリウムなどの脱水剤を加えて蒸留した、オキシランと反応する官能基を有しない沸点が 50℃以上で目的とするオキシラン誘導体を溶解することができるベンゼン、トルエン、キシレンなどの有機溶剤を、目的とするオキシラン誘導体の量の 10～1,000%、好ましくは 50～200%加えて、オキシランの付加反応を行うことができる。

本発明の他の態様のオキシラン誘導体は、一般式〔2〕で示される構造を有するものである。



一般式〔2〕において、Rは炭素数1～7の炭化水素基であり、nは20～900であり、Xは炭素数1～3の炭化水素基又は $-CO(CH_2)_q-$ ($q=2\sim4$)であり、Yはアミノ基又はカルボキシル基であり、pは0または1である。炭素数1～3の炭化水素基としては、炭素数1～3のアルキレン基が挙げられる。Xとしては、好ましくは炭素数2～3のアルキレン基であり、qとして好ましくは2～3である。

本発明の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、ゲル浸透クロマトグラムにおいて、 $PareaM/Parea$ が0.85以上であり、薄層クロマトグラムにおいて、主スポットの純分が98%以上である一般式〔1〕 $RO(C_2H_4O)_nH$ で示されるオキシラン誘導体を原料として用いて製造されるものである。原料として用いる一般式〔1〕で示される化合物は、さらに、 $PareaH/Parea$ が0.05以下であり、 $PMmw/mn-[1+PtopEOmol/(1+PtopEOmol)^2]$ が0.02以下であることが好ましい。

本発明において、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体の製造方法に特に

制限はなく、公知の合成方法を用いて製造することができる。例えば、一般式〔2〕において、Xが $-COCH_2CH_2-$ であり、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と無水コハク酸の反応により製造することができる。一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と無水コハク酸の反応は、触媒を添加することなく行うことができ、あるいは、有機アミン、アルカリ金属、アルカリ金属のアルコラート、アルカリ金属の水酸化物を触媒として用いて行うこともできる。反応に際しては、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどの反応溶剤を使用することができる。反応温度は、無触媒の場合は $80 \sim 150^\circ\text{C}$ とすることが好ましく、触媒を用いる場合は $40 \sim 130^\circ\text{C}$ とすることが好ましい。

一般式〔2〕において、Xがメチレン基であり、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体と、モノクロロ酢酸若しくはモノブromo酢酸又はこれらのナトリウム塩、カリウム塩、メチルエステル、エチルエステルなどのハロゲン化酢酸又はその誘導体との反応により製造することができる。反応は、アルカリ金属、アルカリ金属のアルコラート、アルカリ金属の水酸化物などを触媒として用い、 $80 \sim 150^\circ\text{C}$ で行うことが好ましい。反応に際しては、トルエンなどの反応溶剤を使用することができる。ハロゲン化酢酸の誘導体としてエステルを用いた場合は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体とハロゲン化酢酸エステルの反応生成物にアルカリ水溶液を加えて鹼化処理を行うことにより、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体とすることができる。反応終了後、反応系のpHを塩酸、硫酸などの鉱酸により調整し、減圧下に脱水することにより、過剰のアルカリ触媒を中和塩として析出させ、ろ過により除去することができる。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希酸性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

一般式〔2〕において、Xがエチレン基であり、Yがカルボキシル基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体とアクリロニトリルを反応させてシアノエチル化したのち、塩酸などを用いて酸性条件下にシアノ基をアミド基に変換し、さらに水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いてカルボン酸のアルカリ塩として得ることができる。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希酸性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

一般式〔2〕において、Xがトリメチレン基であり、Yがアミノ基であるオキシラン誘導体は、一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体にアクリロニトリルを反応させてシアノエチル化したのち、シアノ基に水素添加することによって製造することができる。水素添加は、ラネーニッケルなどの水素添加用触媒を用い、アンモニアガスの存在下、 $5 \sim 50 \text{ kg/cm}^2$ 、 $80 \sim 200^\circ\text{C}$ の条件で行い、反応終了後にろ過により触媒を除去することが好ましい。さらに、高純度の化合物が必要な場合には、特開平8-165343号公報に示されるように、シアノエチル化に際して水酸基の封鎖率を低く抑えることにより、ポリアクリロニトリルの副生を防ぎ、水素添加、触媒除去ののち、得られたオキシラン誘導体をイオン交換樹脂を充填したカラムに通液し、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を樹脂に吸着させ、未反応の一般式〔1〕で示されるオキシラン誘導体を流出させたのち、希アルカリ性条件で一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を脱着させ、脱水することによって高純度の一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体を得ることができる。

一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、特に生理活性物質の化学修飾剤として有用である。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のYがカルボキシル基である場合は、生理活性物質の骨格中のアミノ基と反応することができる。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のカルボキシル基と生理活性物質のア

ミノ基は、脱水剤の存在下に直接反応させることもできるが、対象生理活性物質が酵素などの変性しやすいものであって、過激な反応条件を適用することができない場合は、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体にさらにヒドロキシサクシンイミドなどのカルボキシル基をもつ活性化剤をジシクロヘキシルイミドなどの脱水剤の存在下反応させた誘導体を用いることもできる。この場合、生理活性物質と得られた誘導体は緩衝液中で混合するだけで反応することができる。

また、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のYがアミノ基である場合は、生理活性物質の骨格中のカルボキシル基と反応することができる。一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体のアミノ基と生理活性物質のカルボキシル基は、脱水剤の存在下に直接反応させることもできるが、対象生理活性物質が酵素などの変性しやすいものであって、過激な反応条件を適用することができない場合は、いったん他の化合物と反応させて誘導体化したのち、生理活性物質と反応させることが好ましい。

さらに、一般式〔2〕で示されるオキシラン誘導体は、リポソームなどの生理活性物質を内包した薬剤運搬用キャリアーの表面修飾にも使用することができる。この場合、反応はリポソームの構成成分であるリン脂質の一種であるホスファチジルエタノールアミンと、一般式〔2〕のYがアミノ基であるオキシラン誘導体にコハク酸などのスパーサーなどを介して後反応させてもよい。

これらの用途では、対象修飾物の官能基や物性、安定性、使用目的等により一般式〔2〕のオキシラン誘導体のXおよびYで示される官能基を変更させる必要がある場合がある。このような場合、一般式〔2〕以外の構造のオキシラン誘導体もその目的に応じて適宜選択して使用することができる。

これらの製造方法としては、上記の製造方法に準じるかまたは他の公知の方法により製造することができる。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

〈実施例1〉

塩化カルシウム脱水管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、注入管、攪拌器及び温度計を取り付けた容量 5 リットルのオートクレーブに、脱水トルエン（試薬：水分 2.8 ppm）3 リットルを取り、90℃に昇温して30分間攪拌したのち、オートクレーブに付属するブローラインと仕込みラインを十分に洗浄し、窒素ガス加圧下に全量を排出した。各ラインを、トルエンミストがでなくなるまで窒素ガスで十分にパージし、5 mmHg以下の真空下 120 ± 10 ℃で5時間反応系を乾燥した。

（反応系水分 5 ppm以下の証明）

容量 5 リットルのオートクレーブに、脱水トルエン（水分 2.8 ppm）4 リットルを窒素ガス加圧下に圧入し、30分間攪拌したのち、全量を事前に150℃恒温槽で3時間乾燥した圧力容器に抜き取った。抜き取ったトルエンの水分は2.9 ppmであり、反応系の計算水分値は0.1 ppmであることが確かめられた。

再び各ラインをトルエンミストがでなくなるまで窒素ガスで十分にパージしたのち、5 mmHg以下の真空下 120 ± 10 ℃で5時間反応系を乾燥した。

（原料の調製）

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量 2 リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量 1 リットルのナス形フラスコ 2 個を用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水メタノール〔関東化学(株)、試薬：水分 9.8 ppm〕1 kgを取った。次いで、金属ナトリウム 10 gを入れ、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留 200 gを取ったのち、本留 500 gを採取した。本留として得られた脱水蒸留メタノールの水分は、0.5 ppmであった。

得られた脱水蒸留メタノール 480 g（15 モル）に、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウム 46 g（2 モル）を加えて完全に溶解するまで攪拌し、析出する若干の濁り物質を、窒素ガス雰囲気下で加圧ろ過し、ナトリウムメトキシド 2 モル／メタノール 13 モル混合液からなる高純度ナトリウムメトキシドのメタノール

溶液を調製した。

容量 5 リットルのオートクレーブに乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を 1.0 kg/cm² に調整した。次いで、調製した高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 52.4 g をシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入した。

90℃まで昇温したのち、100±2℃、3 kg/cm² 以下の条件で、注入管よりオキシラン 1,980 g を強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、100±2℃の温度範囲で、さらに 5 時間攪拌を続けた。次いで、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHg で 1 時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を 7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下 75～85℃、50～100 mmHg の条件で脱水し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン 1,950 g を得た。

得られた反応生成物について、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) による測定を行った。GPC の条件は、GPC システムとして SHODEX GPC SYSTEM-11、示差屈折計として SHODEX RI-71、GPC カラムとして SHODEX KF804L (φ 8 mm × 300 mm) 3 本を直列に連結して用い、カラム恒温槽温度を 40℃とし、展開溶媒としてテトラヒドロフランを 1 ml/分の流速で流し、サンプルの 0.1 % 溶液を 0.1 ml 注入し、溶出曲線を BORWIN GPC 計算プログラムで解析した。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 3 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 23.375 分、P_{top} の保持時間 25.367 分、溶出曲線の P_{base}L からの高さが P_{top}H の高さの 1/5 になる 2 点の保持時間がそれぞれ 24.829 分と 26.025 分であり、溶出終了点の保持時間 27.200 分であり、P_{area} は 643,168 であり、P_{area}M は 585,895 であり、P_{area}H は 26,477 であった。この結果から、

$$P_{area}M / P_{area} = 0.911$$

$$P_{area}H / P_{area} = 0.041$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は2.060であり、 P_{Mmw}/mn は1.0238であり、 $P_{topE\ O mol}$ は46.09なので、

$$P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\ O mol} / (1 + P_{topE\ O mol})^2] = 0.003$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。使用した薄層板は、シリカゲル60ガラス薄層板（メルク社製）であり、展開溶媒は、クロロホルムとメタノールの容量比85：15の混合溶媒である。得られた薄層クロマトグラムを、図4に示す。得られた薄層クロマトグラムの主スポットのRf値は0.588であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分99.87%、不純物0.13%であった。

〈実施例2〉

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量5リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量3リットルのナス形フラスコ2個を用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水トルエン（試薬）を4kg取った。次いで、金属ナトリウム10gを入れ、窒素ガス雰囲気下で3時間攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留480gを取ったのち、本留2,120gを採取した。本留として得られた脱水精製トルエンの水分は、0.1ppmであった。

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を1.0kg/cm²に調整した。次いで、実施例1で調製した高純度ナトリウムメトキシドのメタノール溶液21.0gをシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入したのち、調製した脱水精製トルエン750gを、空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、110±2℃、3kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2,238gを強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了

後、 $100 \pm 2^\circ\text{C}$ の温度範囲で、さらに5時間攪拌を続けた。次いで、 80°C まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、 $75 \sim 85^\circ\text{C}$ 、 $50 \sim 100\text{ mmHg}$ で1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下 $75 \sim 85^\circ\text{C}$ 、 $50 \sim 100\text{ mmHg}$ の条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン2, 140 gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図5に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間22.500分、P_{top}の保持時間23.542分、溶出曲線のP_{baseL}からの高さがP_{topH}の高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ23.163分と24.088分であり、溶出終了点の保持時間25.217分であり、P_{area}は769,726であり、P_{areaM}は706,513であり、P_{areaH}は16,731であった。この結果から、

$$P_{areaM} / P_{area} = 0.918$$

$$P_{areaH} / P_{area} = 0.022$$

と算出される。

また、P_{topMw}は5,800であり、P_{Mw/mn}は1.0151であり、P_{topE_{Om}}は131.09なので、

$$P_{Mw/mn} - [1 + P_{topE_{Om}} / (1 + P_{topE_{Om}})^2] = 0.008$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のR_f値は0.532であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分99.6%、不純物0.4%であった。

〈実施例3〉

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、 30°C 以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を 1.0 kg/cm^2 に調整した。次いで、実施例1で調製した高純度ナトリウムメトキシ

ドのメタノール溶液 10.48 g をシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入したのち、実施例 2 で調製した脱水精製トルエン 1,200 g を空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、 $110 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 3 kg/cm^2 以下の条件で、注入管よりオキシラン 2,400 g を強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、 $110 \pm 0.2^\circ\text{C}$ の温度範囲で、さらに 5 時間攪拌を続けた。次いで、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、 $75 \sim 85^\circ\text{C}$ 、 $50 \sim 100\text{ mmHg}$ で 1 時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を 7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、 $75 \sim 85^\circ\text{C}$ 、 $50 \sim 100\text{ mmHg}$ の条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン 2,256 g を得た。

得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 6 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 20.200 分、 P_{top} の保持時間 22.117 分、溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の高さの $1/5$ になる 2 点の保持時間がそれぞれ 21.775 分と 22.767 分であり、溶出終了点の保持時間 24.617 分であり、 P_{area} は 638,118 であり、 P_{areaM} は 605,970 であり、 P_{areaH} は 17,853 であった。この結果から、

$$P_{\text{areaM}}/P_{\text{area}} = 0.887$$

$$P_{\text{areaH}}/P_{\text{area}} = 0.026$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は 12,730 であり、 P_{Mw}/m_n は 1.0164 であり、 P_{topEOmol} は 288.59 なので、

$$P_{\text{Mw}}/m_n - [1 + P_{\text{topEOmol}}/(1 + P_{\text{topEOmol}})^2] = 0.013$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして薄層クロマトグラフィによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は 0.442 であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分 99.2%、不純物

0.8%であった。

〈実施例4〉

実施例2と同様にして、脱水精製トルエン1,450g（水分0.2ppm）を調製した。

（原料の調製）

事前に130℃恒温槽で3時間乾燥した攪拌装置、精留管、温度計、冷却管、塩化カルシウム乾燥管を取り付けた窒素ガス吹き込み管、蒸留用温度計、容量5リットルの4つ口フラスコ、二股管及び容量2リットルのナス形フラスコ2個を用いて蒸留装置を組み立てた。組み立てた蒸留装置の4つ口フラスコに、脱水エタノール（試薬）3kgを取り、さらに金属ナトリウム10gを入れて、窒素ガス雰囲気下で完全に溶解するまで攪拌した。緩やかに窒素ガスを流しながら徐々に昇温し、常圧で単蒸留を行った。初留450gを取ったのち、本留1,820gを採取した。本留として得られた脱水蒸留エタノールの水分は、0.2ppmであった。

得られた脱水蒸留エタノール690g（15モル）に、窒素ガス雰囲気下で金属ナトリウム46g（2モル）を入れて完全に溶解するまで攪拌し、析出する若干の濁り物質を、窒素ガス雰囲気下で加圧ろ過し、ナトリウムエトキシド2モル／エタノール13モル混合液からなる高純度ナトリウムエトキシドのエタノール溶液を調製した。

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を1.0kg/cm²に調整した。次いで、高純度ナトリウムエトキシドのエタノール溶液7.34gをシリンジに取り、オートクレーブの注入管より圧入した。次いで、脱水精製トルエン1,200gを空気と接触しないようにシリンジに取り、オートクレーブの注入口から圧入した。

90℃まで昇温したのち、110±2℃、4kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2,016gを強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、110±0.2℃の温度範囲で、さらに5時間攪拌を続けた。次に、80℃

まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mm Hgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下75～85℃、50～100 mmHgの条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、エトキシポリオキシラン1,905 gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図7に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間19.800分、P_{top}の保持時間21.158分、溶出曲線のP_{base}Lからの高さがP_{top}Hの高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ20.813分と22.017分であり、溶出終了点の保持時間24.133分であり、P_{area}は772,936であり、P_{area}Mは678,333であり、P_{area}Hは17,510であった。この結果から、

$$P_{area}M / P_{area} = 0.878$$

$$P_{area}H / P_{area} = 0.023$$

と算出される。

また、P_{top}M_wは20,861であり、P_{Mw}/m_nは1.0223であり、P_{top}E_Om_{ol}は473.07なので、

$$P_{Mw} / m_n - [1 + P_{top}E_{O}m_{ol} / (1 + P_{top}E_{O}m_{ol})^2] = 0.020$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分のR_f値は0.412であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分98.9%、不純物1.1%であった。

〈実施例5〉

実施例1と同様にして洗浄及び乾燥した容量5リットルのオートクレーブに、乾燥窒素ガスを吹き込み、30℃以下に冷却したのち、窒素ガスで系内圧力を1.0 kg/cm²に調整した。次いで、ベンジルアルコール〔純度99.9重量%：水分1,350 ppm：関東化学(株)、試薬〕108.1 gと、実施例1で調製した脱

水蒸留メタノール 300 g を入れ、窒素ガス雰囲気下、55～70℃、10～50 mmHg で3時間脱水、脱溶剤を行った。次に、乾燥窒素ガスを用いてオートクレーブを0.5 kg/cm²に加圧し、オートクレーブの底栓弁より水分測定用サンプル 43.2 g を抜きとって水分を測定したところ、2.3 ppm であった。

オートクレーブにナトリウムメトキシド [東ソー(株)] 4.8 g 及び実施例 1 で調製した脱水蒸留メタノール 200 g を入れ、窒素ガス雰囲気下、55～70℃、10～50 mmHg で5時間脱水、脱溶剤を行った。次いで、乾燥窒素ガスを用いて、オートクレーブを1.0 kg/cm²に加圧した。

90℃まで昇温したのち、100±2℃、4 kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン 2,358 g を強攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、100±0.2℃の温度範囲で、さらに5時間攪拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHg で1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、75～85℃、50～100 mmHg の条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、ベンジロキシポリオキシラン 2,293 g を得た。

得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 8 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 22.050 分、P_{top}の保持時間 24.008 分、溶出曲線の P_{baseL}からの高さが P_{topH}の高さの 1/5 になる 2 点の保持時間がそれぞれ 23.608 分と 24.533 分であり、溶出終了点の保持時間 25.983 分であり、P_{area}は 717,393 であり、P_{areaM}は 656,946 であり、P_{areaH}は 23,737 であった。この結果から、

$$P_{areaM} / P_{area} = 0.916$$

$$P_{areaH} / P_{area} = 0.033$$

と算出される。

また、P_{topMw}は 4,442 であり、P_{Mw}/m_nは 1.0155 であり、P_{topE_{Om}}は 98.49 なので、

$$P_{Mw}/m_n - [1 + P_{top} E_{Omol} / (1 + P_{top} E_{Omol})^2] = 0.006$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は 0.561 であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分 99.4%、不純物 0.6% であった。

〈比較例 1〉

実施例 1 と同様にして洗浄及び乾燥した容量 5 リットルのオートクレーブに、脱水メタノール〔試薬：関東化学(株)、水分 98 ppm〕 28.8 g (0.9 モル) とナトリウムメトキシド〔東ソー(株)〕 5.4 g (0.1 モル) を入れ、30℃以下の温度で、素早く窒素ガス置換を行ったのち、150 ± 10℃、3 kg/cm² の条件で注入管よりオキシラン 1,980 g を、攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、150 ± 10℃の温度範囲で、さらに 3 時間攪拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100 mmHg で 1 時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1 N 塩酸で pH を 7.0 に調整したのち、窒素ガス雰囲気下 75～85℃、50～100 mmHg の条件で脱水し、生成する中和塩をろ過により取り除き、メトキシポリオキシラン 1,932 g を得た。

得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 9 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 22.983 分、P_{top} の保持時間 25.417 分、溶出曲線の P_{base}L からの高さが P_{top}H の高さの 1/5 になる 2 点の保持時間がそれぞれ 24.871 分と 26.021 分であり、溶出終了点の保持時間 27.233 分であり、P_{area} は 688,244 であり、P_{area}M は 607,608 であり、P_{area}H は 55,817 であった。この結果から、

$$P_{area}M / P_{area} = 0.883$$

$$P_{area}H / P_{area} = 0.081$$

と算出される。

線の P base L からの高さが P top H の高さの $1/5$ になる 2 点の保持時間がそれぞれ 23.183 分と 24.083 分であり、溶出終了点の保持時間 25.942 分であり、P area は 690,474 であり、P area M は 536,228 であり、P area H は 92,494 であった。この結果から、

$$P area M / P area = 0.777$$

$$P area H / P area = 0.134$$

と算出される。

また、P top Mw は 5,859 であり、P Mmw / mn は 1.0137 であり、P top E Omol は 130.70 なので、

$$P Mmw / mn - [1 + P top E Omol / (1 + P top E Omol)^2] = 0.006$$

と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例 1 と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の Rf 値は 0.561 であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分 82.31%、不純物 17.69% であった。

〈比較例 3〉

市販のメトキシポリオキシラン [Aldrich 製試薬: poly(ethylene glycol) methyl ether: 型番 20、251-7、Mw = 5,000] について、実施例 1 と同様にして GPC 測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図 12 に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間 21.650 分、P top の保持時間 23.592 分、溶出曲線の P base L からの高さが P top H の高さの $1/5$ になる 2 点の保持時間がそれぞれ 23.204 分と 24.108 分であり、溶出終了点の保持時間 25.508 分であり、P area は 790,168 であり、P area M は 707,655 であり、P area H は 47,378 であった。この結果から、

$$P area M / P area = 0.896$$

$$P area H / P area = 0.060$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は2.004であり、 P_{Mw}/mn は1.0212であり、 $P_{topEOMol}$ は44.82なので、

$$P_{Mw}/mn - [1 + P_{topEOMol} / (1 + P_{topEOMol})^2] = 0.0001$$
と算出される。

また、得られた反応生成物について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムを、図10に示す。主成分の R_f 値は0.608であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分96.23%、不純物3.77%であった。

〈比較例2〉

一般的に工業的に行われているオキシラン誘導体の合成方法に準じて、ベンジロキシポリオキシランの合成を行った。容量5リットルのオートクレーブを石鹼水で洗浄したのち、水道水3リットルを用いて2回すすぎ洗いを行った。次いで、ミストが出なくなるまで窒素ガスで十分にパージした。

実施例5で使用したベンジルアルコール〔純度99.9%：水分1,350ppm：関東化学(株)、試薬〕64.86gと水酸化カリウム4.8gを入れ、窒素ガス雰囲気下、70～90℃、100～200mmHgで0.5時間脱水を行った。次いで、窒素ガスを用いてオートクレーブを1.0kg/cm²に加圧した。

90℃まで昇温したのち、150±10℃、4kg/cm²以下の条件で、注入管よりオキシラン2.568gを攪拌下に連続的に圧入した。オキシラン添加終了後、150±10℃の温度範囲で、さらに2時間攪拌を続けた。次に、80℃まで冷却したのち、窒素ガスを吹き込みながら、75～85℃、50～100mmHgで1時間処理を行った。反応混合物を全量取りだし、1N塩酸でpHを7.0に調整したのち、窒素ガス雰囲気下、75～85℃、50～100mmHgの条件で脱水、脱溶剤し、生成する中和塩をろ過により取り除き、ベンジロキシポリオキシラン2.475gを得た。

得られた反応生成物について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図11に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間21.758分、 P_{top} の保持時間23.550分、溶出曲

また、 P_{topMw} は5,638であり、 P_{Mmw}/mn は1.0150であり、 $P_{topE\text{Omol}}$ は127.4なので、

$$P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\text{Omol}} / (1 + P_{topE\text{Omol}})^2] = 0.007$$

と算出される。

また、この試料について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は0.535であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分97.30%、不純物2.70%であった。

〈比較例4〉

高純度メトキシポリオキシランとして市販されているメトキシポリオキシラン [Polymer Laboratory社製：型番Methoxy-PEG MP-12800： $M_w=12,800$] について、実施例1と同様にしてGPC測定を行った。得られたゲル浸透クロマトグラムを、図13に示す。また、データテーブルより、溶出開始点の保持時間20.500分、 P_{top} の保持時間22.150分、溶出曲線の P_{baseL} からの高さが P_{topH} の高さの1/5になる2点の保持時間がそれぞれ21.553分と25.558分であり、溶出終了点の保持時間26.333分であり、 P_{area} は694,471であり、 P_{areaM} は617,697であり、 P_{areaH} は13,759であった。この結果から、

$$P_{areaM} / P_{area} = 0.889$$

$$P_{areaH} / P_{area} = 0.020$$

と算出される。

また、 P_{topMw} は12,507であり、 P_{Mmw}/mn は1.0527であり、 $P_{topE\text{Omol}}$ は283.52なので、

$$P_{Mmw}/mn - [1 + P_{topE\text{Omol}} / (1 + P_{topE\text{Omol}})^2] = 0.049$$

と算出される。

また、この試料について、実施例1と同様にして薄層クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた薄層クロマトグラムの主成分の R_f 値は0.439であり、デンストメーターによる解析の結果、主成分96.90%、不純物3.10%

であった。

実施例 1 ～ 5 及び比較例 1 ～ 4 の結果を、まとめて第 1 表に示す。

第 1 表

	ゲル浸透クロマトグラフィー			薄層クロマトグラフィー	
	$\frac{\text{PareaM}}{\text{Parea}}$	$\frac{\text{PareaH}}{\text{Parea}}$	A(*1)	Rf値	主スポット の純分 (%)
実施例 1	0. 9 1 1	0. 0 4 1	0. 0 0 3	0. 5 8 8	9 9. 8 7
実施例 2	0. 9 1 8	0. 0 2 2	0. 0 0 8	0. 5 3 2	9 9. 6
実施例 3	0. 8 8 7	0. 0 2 6	0. 0 1 3	0. 4 4 2	9 9. 2
実施例 4	0. 8 7 8	0. 0 2 3	0. 0 2 0	0. 4 1 2	9 8. 9
実施例 5	0. 9 1 6	0. 0 3 3	0. 0 0 6	0. 5 6 1	9 9. 4
比較例 1	0. 8 8 3	0. 0 8 1	0. 0 0 0 1	0. 6 0 8	9 6. 2 3
比較例 2	0. 7 7 7	0. 1 3 4	0. 0 0 6	0. 5 6 1	8 2. 3 1
比較例 3	0. 8 9 6	0. 0 6 0	0. 0 0 7	0. 5 3 5	9 7. 3 0
比較例 4	0. 8 8 9	0. 0 2 0	0. 0 4 9	0. 4 3 9	9 6. 9 0

[注] (*1) $P_{Mw}/m_n - [1 + P_{topEO}mol / (1 + P_{topEO}mol)^2]$

〈実施例 6〉

実施例 2 で製造したメトキシポリオキシラン (Mw=5,800) を用いて、薬剤修飾用オキシラン誘導体を合成した。

メトキシポリオキシラン (Mw=5,800) 58.0 g (0.01 モル)、トルエン 300 ml 及び無水コハク酸 1.3 g (0.013 モル) を窒素ガス吹き込み管、攪拌装置、冷却管、温度計を取り付けた容量 1 リットルの 4 つ口フラスコに入れ、窒素ガス気流下に攪拌しながら 80℃ に昇温した。トリエチルアミン 1.00 g (0.01 モル) を加えて、緩やかに還流するまで昇温し、還流を 3 時間続けた。次いで、80±5℃、10～100 mmHg 以下の条件で脱溶剤を行ったのち、水 300 g を入れて完全に溶解させた。

強酸性陽イオン交換樹脂〔ダイヤイオンSKN-1、三菱化学(株)〕100gを充填したカラムに反応混合物の全量を通し、カラムからの流出液を分液ロートに入れ、塩化ナトリウム30gを加えて完全に溶解するまで攪拌した。さらに、ジクロロメタン300gを加えて5分間強振したのち、20分間静置してジクロロメタン層である下層を分取した。得られたジクロロメタン層を容量1リットルのスリ付きナス形フラスコに取り、 $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ でロータリーエバポレーターを用いて乾固するまで濃縮した。次に、クロロホルム200gをナス形フラスコに入れ、 $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、大部分の固形物を溶解させた。不溶分として析出した塩化ナトリウムをろ別したのち、再度ロータリーエバポレーターを用いて乾固するまで濃縮し、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステル46.8gを得た。

得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルについて、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。液体クロマトグラフィーは、クロマトグラフとしてShimadzu LC-10A、検出器として示差屈折計($\times 0.25$)、溶離液として5mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0)、流量1ml/分、カラムとしてASAHI PAK ES-502N(I.D. 7.5mm \times 100mm)を用い、カラム温度 30°C 、サンプルサイズ1% \times 20 μ lの条件で行った。得られた液体クロマトグラムを、図14に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルは、主成分であるメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルと未反応のメトキシポリオキシランのみからなることが分かる。液体クロマトグラフィーにより求めた主成分の純度は、94.2重量%である。

〈比較例5〉

実施例2で製造したメトキシポリオキシランの代わりに、比較例3で分析した市販のメトキシポリオキシラン(Aldrich製、試薬、 $M_w=5,000$)を用い、実施例6と同様にして、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステルを合成した。

得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルについて、実施例6と

同様にして、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。得られた液体クロマトグラムを、図15に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルは、主成分であるメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルと未反応のメトキシポリオキシランの他に、種々の不純物を含んでいることが分かる。液体クロマトグラフィーより求めた主成分の純度は、83.6重量%であった。

実施例6及び比較例5の結果から、本発明方法により得られるメトキシポリオキシランを用いると、純度の高い誘導体を容易に得ることができることが分かる。

〈実施例7〉

実施例6で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステル5.9 g (0.001モル)及びクロロホルム100 mlを、容量300 mlの共栓付きナス形フラスコに入れて、完全に溶解するまで攪拌した。次いで、疎水性で、かつアミノ基を有する薬剤であるアドリアマイシン〔メルク製；試薬：型番100788〕516 mg (0.00095モル)を加えて、均一になるまで攪拌した。次に、脱水剤であるジシクロヘキシルカルボジイミド〔DCC：関東化学(株)、試薬：型番10190-00〕206.3 mg (0.001モル)を加えて、 $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌を行った。さらに、イオン交換水200 μl を加えて $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。析出してくるジシクロヘキシル尿素(DCU)をろ過により除去したのち、ろ液をエバポレーターを用いて、濃縮、乾固させた。得られた固形物に再びクロロホルム10 gを加えて完全に溶解させたのち、ヘキサン100 gを攪拌しながら徐々に加えて結晶を析出させた。結晶が析出した液を、室温で3時間攪拌したのち、結晶をろ別した。得られた結晶を、室温で10～50 mmHgの真空下で、12時間乾燥させ残留する溶剤を除去した。得られた結晶の酸価は、0.0であり、収量は5.6 gであった。

得られた結晶1 gをスクリー管にとり、イオン交換水20 gを加えて、 40°C で30分間攪拌したのち、650 nmにおける透過率を測定したところ、透過率は99.5%であった。

〈比較例 6〉

実施例 6 で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルの代わりに、比較例 5 で製造したメトキシポリオキシランモノコハク酸エステルを用い、実施例 7 と同様にして、アドリアマイシンとの反応及び精製を行った。

得られた結晶について、実施例 7 と同様にして 650 nm における透過率を測定したところ、透過率は 72.8 % であり、水溶液の外観は白く濁っていた。これは、メトキシポリオキシランモノコハク酸エステルに含まれる不純物であるポリオキシランジコハク酸エステル 1 モルとアドリアマイシン 2 モルが反応した薬剤が生成し、アドリアマイシンの疎水性が十分にポリオキシランにより緩和されなかったため、白濁したものと考えられる。

〈実施例 8〉

特開平 8-165343 号公報に示された方法に準じて一般式〔2〕で示される化合物の合成を試みた。

2 リットル 4 つ口フラスコに、還流装置、窒素ガス吹き込み管、温度計、攪拌装置、滴下ロートを取り付け、実施例 3 で製造したメトキシポリオキシラン (P_{top}Mw=12,730) 254.6 g (0.02 モル) 及びアセトニトリル 1,000 g、10 重量% NaOH 水溶液 1.5 g を入れ、窒素ガスを吹き込みながら攪拌し温度を 30 ± 2 °C に保ち、メトキシポリオキシランが完全に溶解するまで攪拌した。次いで、滴下ロートにアクリロニトリル 4.5 g とアセトニトリル 40 g を入れ、30 ± 2 °C で 2 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度でさらに 2 時間熟成したのち、アルカリ吸着剤キョーワード KW#700 [協和化学工業(株)製品、商品名] を 10 g 入れ、同温度で 30 分攪拌したのち、加圧ろ過して触媒を除去した。次いでろ液の全量を 2 リットルスリ付きナス形フラスコに入れ、ロータリーエバポレーターを用いて 30 mmHg 以下の減圧下 80 ± 10 °C で、未反応のアクリロニトリル及び溶剤のアセトニトリルを留去し、シアノエチル化メトキシポリオキシラン 243 g を得た。

次いで、得られたシアノエチル化メトキシポリオキシラン 200 g とトルエン 200 g 及びラネーニッケル触媒である Ni-5316P (ENGELHARD

DE MEERN B. V. 製品) 12 g を水素還元用オートクレープに入れ、攪拌しながら 60 °C に保持しアンモニアガスにより圧力を 7 kg/cm² まで加圧した。次いで温度を 130 ± 5 °C にコントロールして水素ガスを徐々に圧入し、圧力を 35 ± 5 kg/cm² に保持して 5 時間反応を行った。温度を 70 ± 5 °C に冷却し、ブローして圧力を大気圧に戻した後、加圧過程により触媒を除去した。次いでろ液の全量を 1 リットルナス形フラスコにとりロータリーエバポレーターを用いて 30 mmHg 以下の減圧下 80 ± 10 °C で、アンモニア及びトルエンを留去し粗メトキシポリオキシランモノアミン 18.4 g を得た。

続いて定法により再生処理した塩基交換型イオン交換樹脂 DIAION PK-216 [三菱化学(株)製品、商品名] 100 g をカラムに充填し、粗メトキシポリオキシランモノアミン 10 g をイオン交換水 90 g に溶解させ、イオン交換水で満たしたカラムに毎分 0.8 ml の流速で流した。カラムの液面が充填樹脂の境界面と同じレベルになった時点で、イオン交換水 1 リットルを毎分 3.3 ml の流速で流した。次いで 5 重量%アンモニア水 0.5 リットルを毎分 0.8 ml の流速で流した。次に捕集した流出液を凍結乾燥することにより目的のメトキシポリオキシランモノアミン 7.5 g を得た。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンの全アミン価は 4.30 であり、1 級アミン価 4.30、2 級アミン及び 3 級アミン価は 0 であった。アミン価より算出したメトキシポリオキシランモノアミンの純度は 98.0 % であった。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンについて、液体クロマトグラフィーによる分析を行った。液体クロマトグラフィーは、カラム: TSK gel SP-5PW (東ソー株式会社製、商品名)、展開溶媒: 2 mM 磷酸緩衝液 (pH 7.4)、カラムオーブン温度: 30 °C、サンプル濃度: 0.5 (w/v) %、サンプル注入量: 20 µl、流量: 0.5 ml/分の条件で行った。得られた液体クロマトグラムを、図 16 に示す。このクロマトグラムから、得られたメトキシポリオキシランモノアミンは、主成分であるメトキシポリオキシランモノアミンと極めて微量の未反応のメトキシポリオキシランのみからなることが分かる。

〈実施例 9〉

実施例 8 で用いた実施例 3 で製造したメトキシオキシラン ($P_{top}Mw=12,730$) の代わりに、実施例 2 で製造したメトキシオキシラン ($P_{top}Mw=5,800$) を用いて、実施例 8 と同様の方法で、メトキシポリオキシランモノアミンを得た。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンの全アミン価は 9.48 であり、1 級アミン価 9.48、2 級アミン価 0、3 級アミン価 0 であった。得られたメトキシポリオキシランモノアミンの純度は 98.0 % であった。

続いて特開平 2-300133 号公報に示されている方法に準じて、薬物運搬用オキシラン誘導体の合成を試みた。

β -ベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸 (BLA-NCA) 4.98 g (0.02 モル) を N, N'-ジメチルホルムアミド 12 ml に溶かし、クロロホルム 60 ml を加える。続いて、先に得られたメトキシポリオキシランモノアミン ($Mw=5,800$) 5.8 g (0.001 モル) をクロロホルム 60 ml に溶かして、その溶液を BLA-NCA 溶液に加える。マグネチックスターラーを用いて室温で 70 時間攪拌したのち、反応液を 2000 ml のジエチルエーテル中に滴下した。析出した結晶をろ別し、さらにジエチルエーテル 500 ml で洗浄したのち、減圧乾燥してモノメトキシポリオキシラン-ポリ (β -ベンジル-L-アスパルテート) ブロックコポリマー (MePEG-PBLA) を得た。収量は 9.38 g (87.0 %) であった。

続いて、得られた MePEG-PBLA 100 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解させ、50 ml の注射用水にかき混ぜながら滴下した。室温で 1 時間攪拌したのち、全量をエバポレーターに入れ、300 mmHg 以下の減圧下、ジクロロメタンを留去した。得られたミセル溶液の平均ミセル粒径を光散乱粒度分布計により測定したところ 82 nm であった。

〈比較例 7〉

実施例 9 と同様の方法で、比較例 3 で分析したメトキシオキシラン (Aldrich 製、試薬、 $Mw=5,000$ 、 $P_{top}Mw=5,638$) を用いてメトキシポ

リオキシランモノアミンおよびMePEG-PBLAの合成を行った。

得られたメトキシポリオキシランモノアミンの全アミン価は9.70であり、1級アミン価9.70、2級アミン価0、3級アミン価0であり、純度は97.5%であった。

続いて実施例9と同様の方法で、メトキシポリオキシラン5.63g(0.001モル)、BLA-NCA4.98g(0.02モル)を用いてMePEG-PBLAの合成を行った。

得られたMePEG-PBLAの収量は、9.3g(87.6%)であった。

得られたMePEG-PBLAを用いて実施例9と同様にミセル溶液を調整し、平均ミセル粒径を測定したところ387nmであった。

<比較例8>

実施例8と同様の方法で、PEG#11000(日本油脂製、商品名、ポリエチレングリコール、 $M_w=11,000$)を用いて、ポリエチレングリコールジアミンの合成を行った。

得られたポリエチレングリコールジアミンの全アミン価は9.91、1級アミン価は9.91、2級アミン価0、3級アミン価0であり、純度は97.1%であった。

続いて実施例9と同様の方法で、ポリエチレングリコールジアミン5.50g(0.0005モル)、BLA-NCA4.98g(0.02モル)を用いて、ポリエチレングリコール-ジ-ポリ(β -ベンジル-L-アスパルテート)ブロックコポリマー(PEG-Di-PBLA)の合成を行った。

得られたPEG-Di-PBLAの収量は8.76g(85.8%)であった。

続いて、PEG-Di-PBLA 5mgおよび実施例9で合成したMePEG-PBLA 95mgを、ジクロロメタン5mlに溶解させ、50mlの注射用水に滴下した。室温で1時間攪拌したのち、全量をエバポレーターに入れ、300mmHg以下の減圧下、ジクロロメタンを留去した。得られたミセル溶液の平均ミセル粒径を光散乱粒度分布計(NICOMP model 370, NICOMP社)により測定したところ338nmであった。

実施例 9 並びに比較例 7 および比較例 8 を比較すると、実施例 9 がミセル粒径が 82 nm と小さいのに対し、高分子量の副生物の多いメトキシオキシランを用いた比較例 7、およびメトキシオキシランの約 2 倍の分子量の両末端水酸基価の化合物である PEG # 11000 から誘導されるポリエチレングリコールジアミンを実施例 9 に 5 重量% 添加した比較例 8 はミセル粒径がそれぞれ 387 nm、338 nm と大きくなっている。

ミセル粒径がこのような大きくなると、薬物運搬システム上では、ミセルが経時的に凝集沈降してしまうので問題である。また、ミセルの粒径が大きいと体内中で腎臓や脾臓などの RES 系細胞に補足されやすくなり血中滞留性が悪くなることが予測されるので薬物運搬システムの用途が限定されるので問題である。

産業上の利用可能性

本発明のオキシラン誘導体は、高純度かつ高分子量のモノアルコキシポリオキシランであって、低分子量及び高分子量の副生物や他の不純物の含有量が少なく、分子量的及び極性的に均一な分布を有しているために、近年医薬分野で注目されている種々のドラッグデリバリーシステムの原料である末端変性オキシラン化合物の出発物質として有用である。本発明の製造方法により、高純度かつ高分子量の末端変性オキシラン化合物を容易に得ることができる。また、本発明のオキシラン誘導体を出発原料とする末端変性オキシラン化合物は、分子量分布が均一で、かつ不純物を含まないため、薬剤の設計評価を正確に行うことができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 [1] で示されるオキシラン誘導体において、



(A) ゲル浸透クロマトグラフィーにより得られるクロマトグラムの溶出開始点から溶出終了点までを結んだ直線を P base L とし、P base L から上の全ピーク面積を P area とし、屈折率最大ピークの頂点 P top の P base L からの高さを P top H とし、溶出開始点から P top に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点から、P top から溶出終了点に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P area M としたとき、P area と P area M が、

$$\text{P area M} / \text{P area} \geq 0.85$$

なる関係を満足し、

(B) 薄層クロマトグラフィーによりクロロホルムとメタノールの混合比が 8 5 : 1 5 (容量比) である混合溶媒を用いて展開し、沃素を用いて発色させ、デンストメーターで各スポットの純分を測定したとき、R f 値 0.2 ~ 0.8 の範囲の主スポットの純分が 9 8 % 以上であることを特徴とするオキシラン誘導体。

(ただし、一般式 [1] において、R は炭素数 1 ~ 7 の炭化水素基であり、n はオキシラン基の平均付加モル数で 2 0 ~ 9 0 0 である。)

2. クロマトグラムの溶出開始点から、P top に向かう溶出曲線の P base L からの高さが P top H の $1/5$ になる点までの間のピーク面積を P area H としたとき、P area と P area H が、

$$\text{P area H} / \text{P area} \leq 0.05$$

なる関係を満足する請求の範囲第 1 項記載のオキシラン誘導体。

3. クロマトグラムにおいて、ピーク頂点に相当する分子量を P top Mw とし、原料として用いる化合物 R O H の分子量を R O H Mw とし、

$$P_{topEO} = (P_{topMw} - R_{OH}M_w) / 44$$

により求められるオキシランの付加モル数 P_{topEO} が、 P_{areaM} で示される領域のゲル浸透クロマトグラフィーによる重量平均分子量と数平均分子量の比 P_{Mw}/m_n と、

$$P_{Mw}/m_n - [1 + P_{topEO} / (1 + P_{topEO})^2] \leq 0.02$$

なる関係を満足する請求の範囲第1項又は第2項記載のオキシラン誘導体。

(ただし、化合物 ROH において、 R は炭素数1～7の炭化水素基である。)

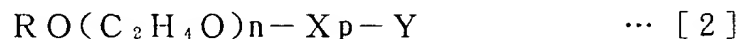
4. 一般式 [1] において、 R が CH_3 である請求の範囲第1項、第2項又は第3項記載のオキシラン誘導体。

5. 化合物 ROH とオキシランを反応させるとき、反応系中の水分を 5 ppm 以下とすることを特徴とする請求の範囲第1項、第2項又は第3項記載のオキシラン誘導体の製造方法。

(ただし、化合物 ROH において、 R は炭素数1～7の炭化水素基である。)

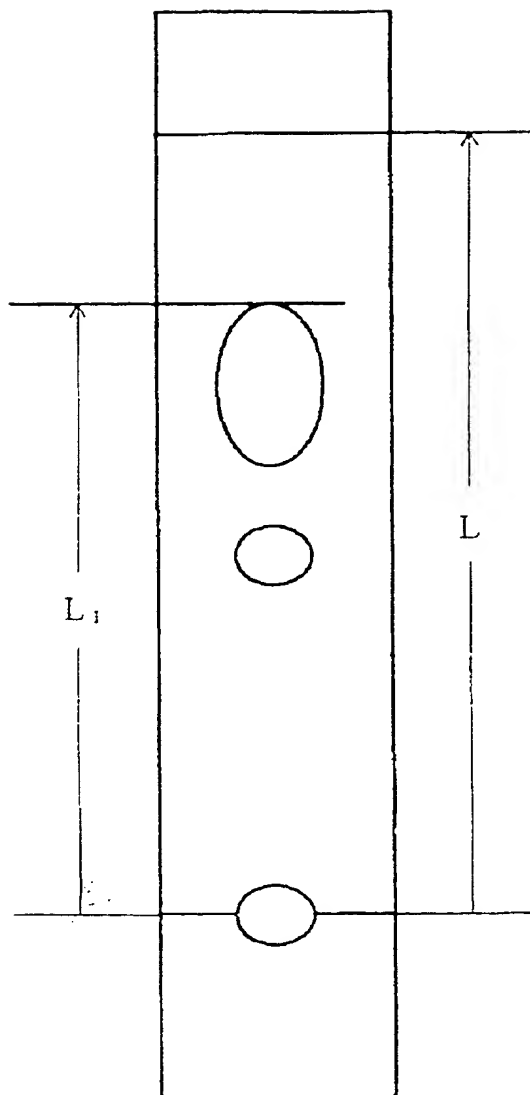
6. 一般式 [1] において、 R が CH_3 である請求の範囲第5項記載のオキシラン誘導体の製造方法。

7. 請求の範囲第1項、第2項、第3項又は第4項記載のオキシラン誘導体を原料として用いることを特徴とする一般式 [2] で示されるオキシラン誘導体。

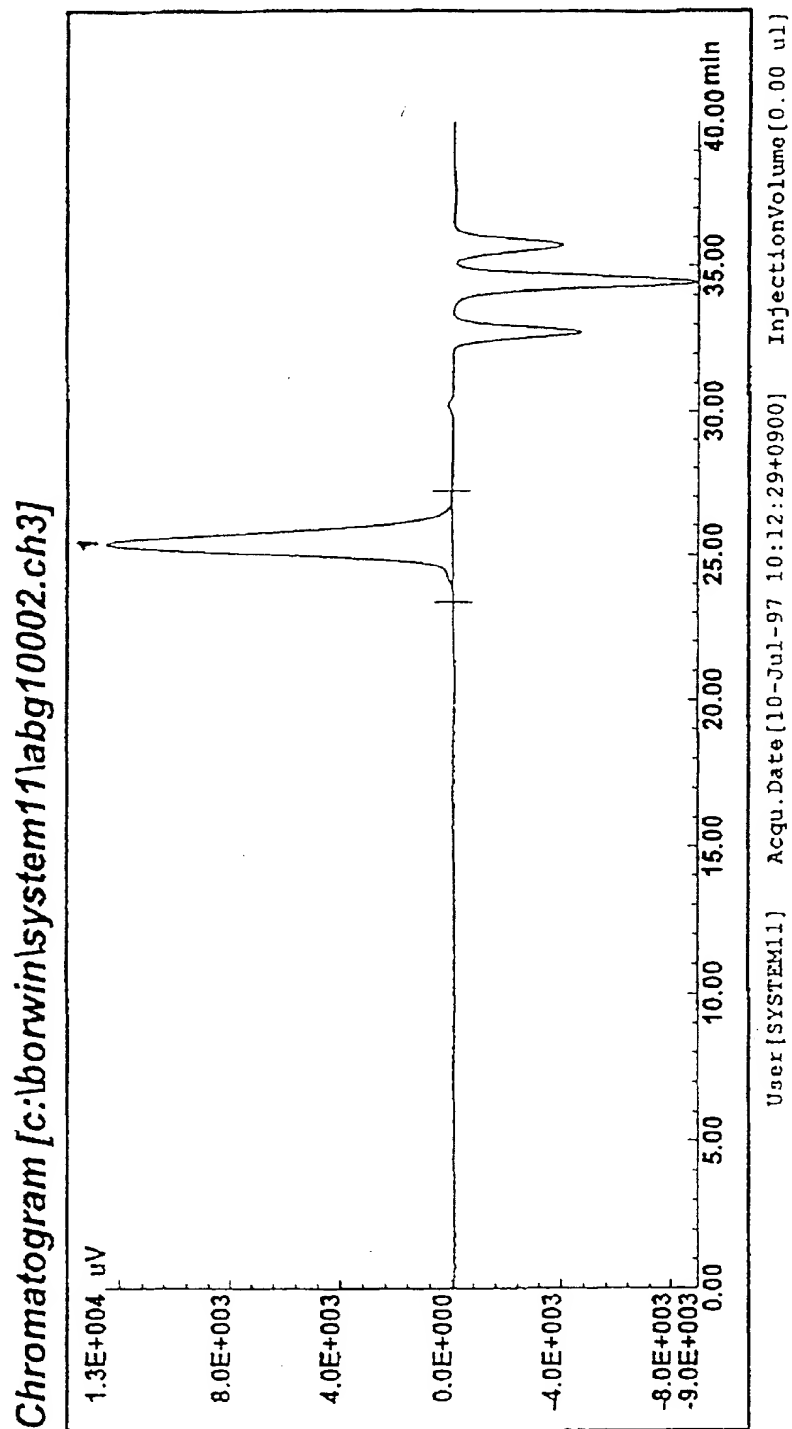


(ただし、一般式 [2] において、 R は炭素数1～7の炭化水素基であり、 n は 20～900 であり、 X は炭素数1～3の炭化水素基又は $-CO(CH_2)_q-$ ($q = 2 \sim 4$) であり、 Y はアミノ基又はカルボキシル基であり、 p は 0 または 1 である。)

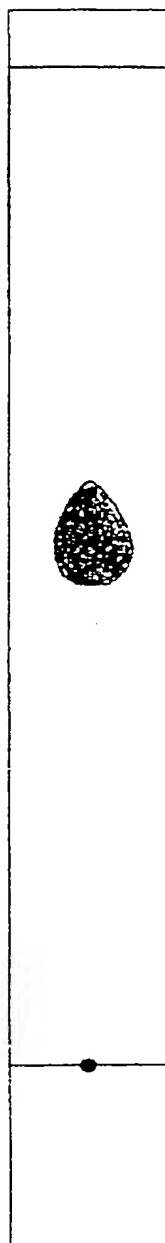
第2図



第3図

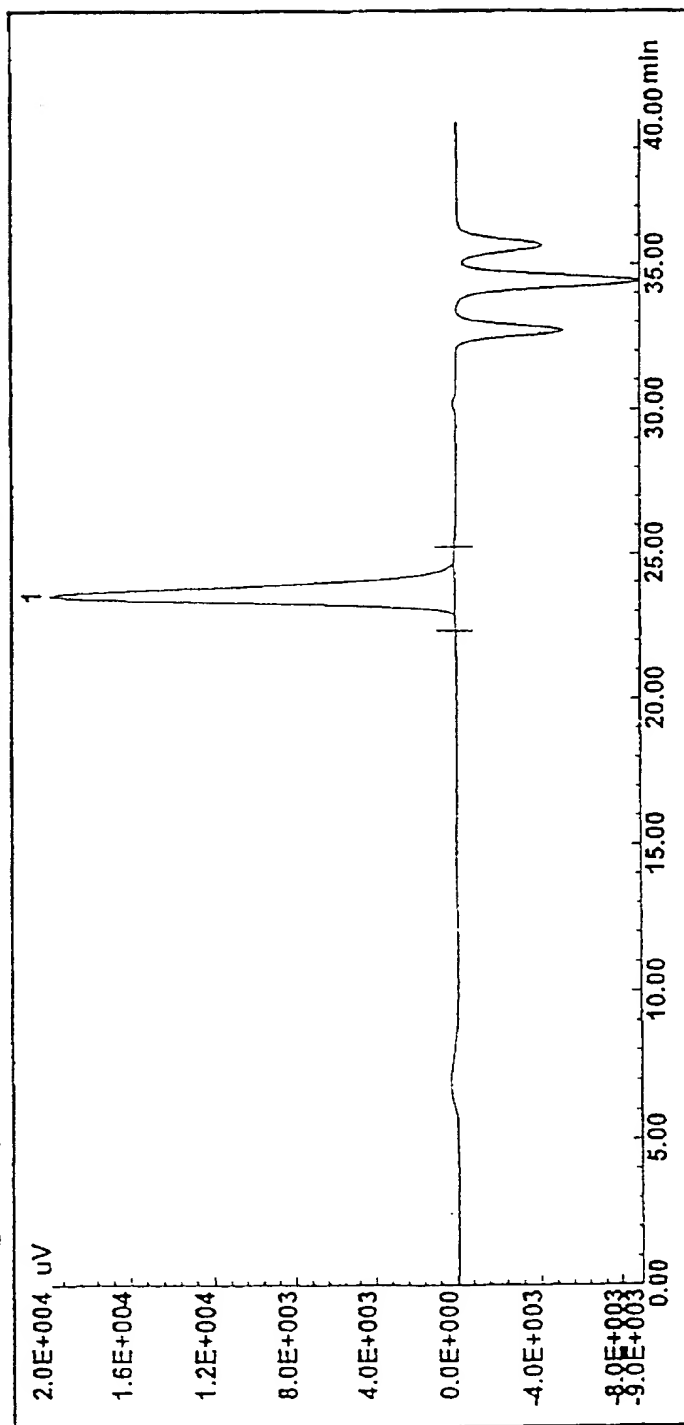


第4図



第5図

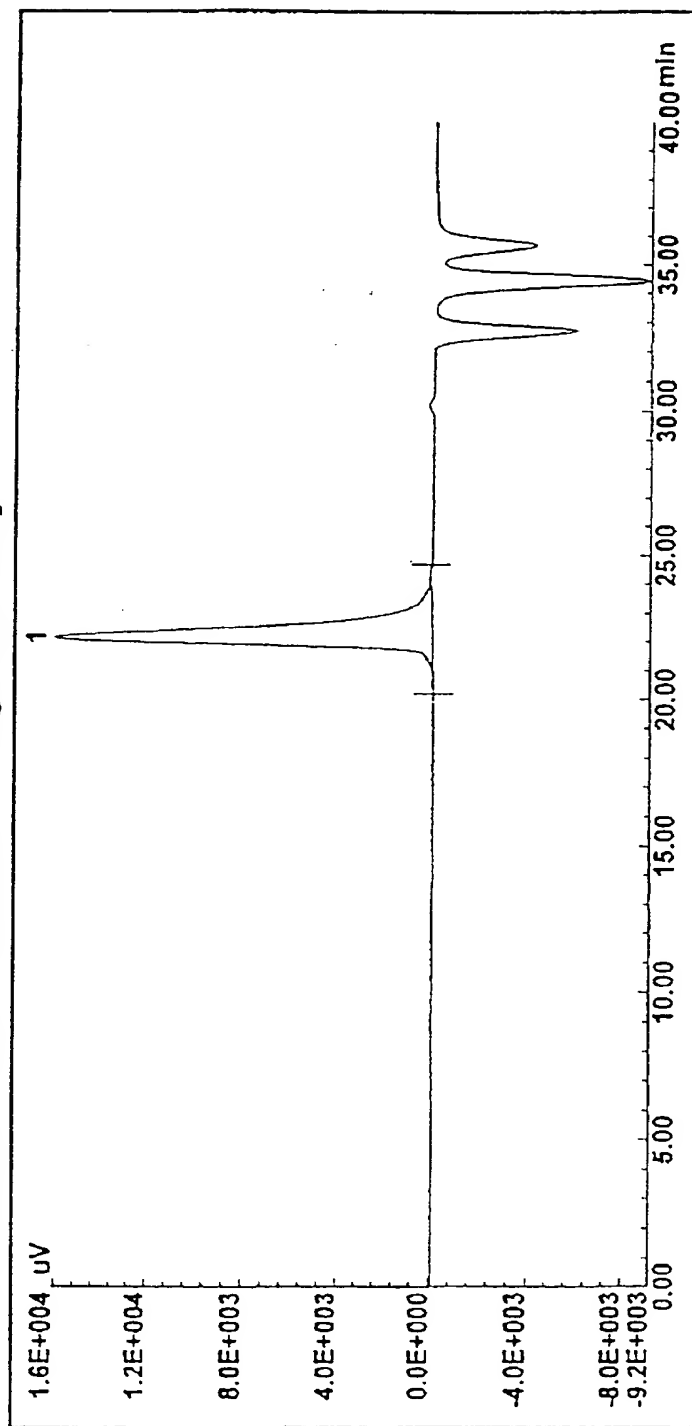
Chromatogram [c:\borwin\system11\abg10003.ch3]



User[SYSTEM11] Acq.Date[10-Jul-97 10:55:03+0900] InjectionVolume[0.00 ul]

第6図

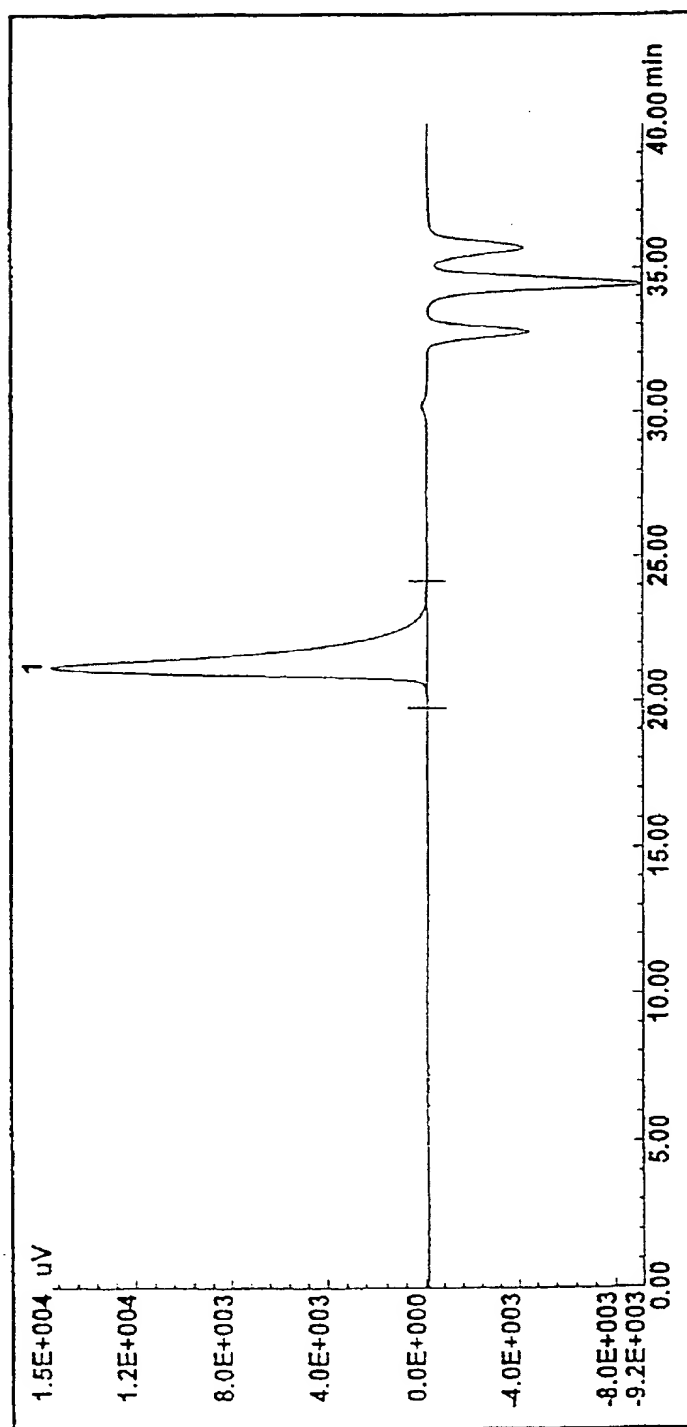
Chromatogram [c:\borwin\system11\abg10004.ch3]



User[SYSTEM11] Acq. Date [10-Jul-97 11:37:06+0900] Injection Volume [0.00 ul]

第7図

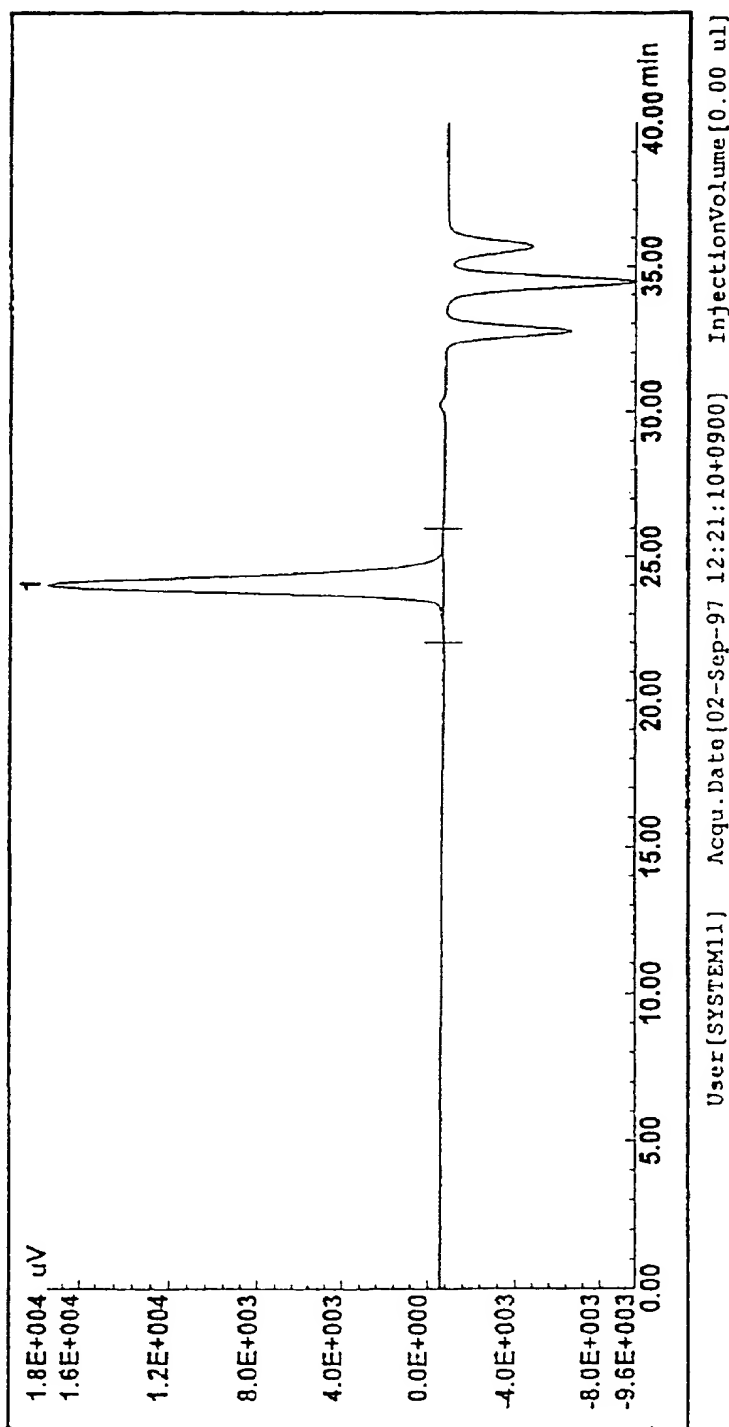
Chromatogram [c:\borwin\cm9707\abg10005.ch3]



User[SYSTEM11] Acq. Date[10-Jul-97 12:19:10+0900] InjectionVolume[0.00 ul]

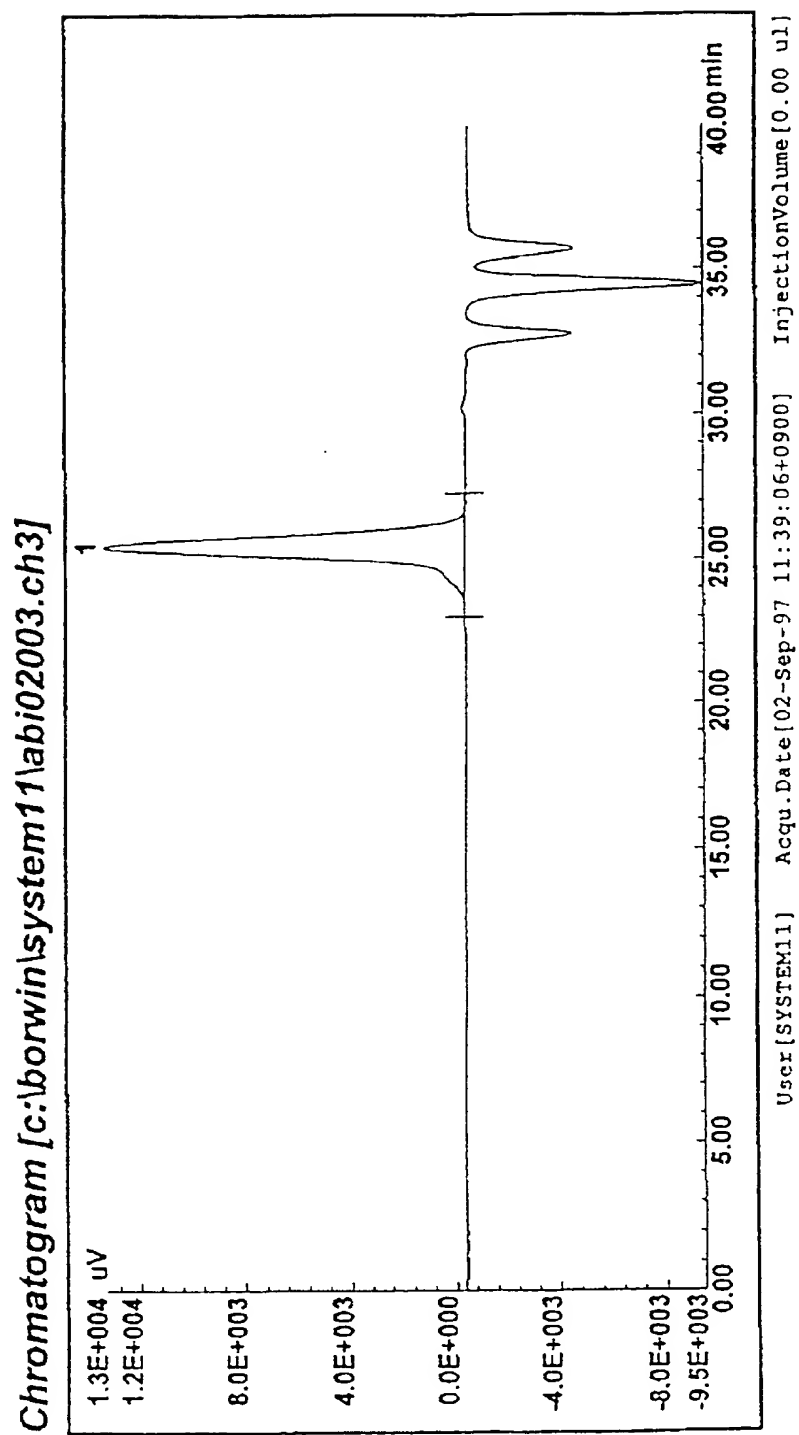
第8図

Chromatogram [c:\borwin\system11\abi02004.ch3]

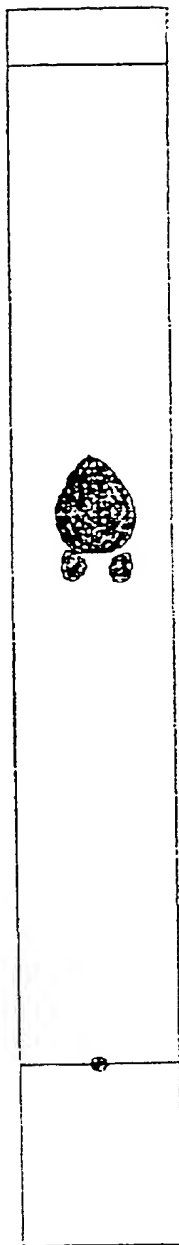


User [SYSTEM11] Acq. Date [02-Sep-97 12:21:10+0900] Injection Volume [0.00 ul]

第9図

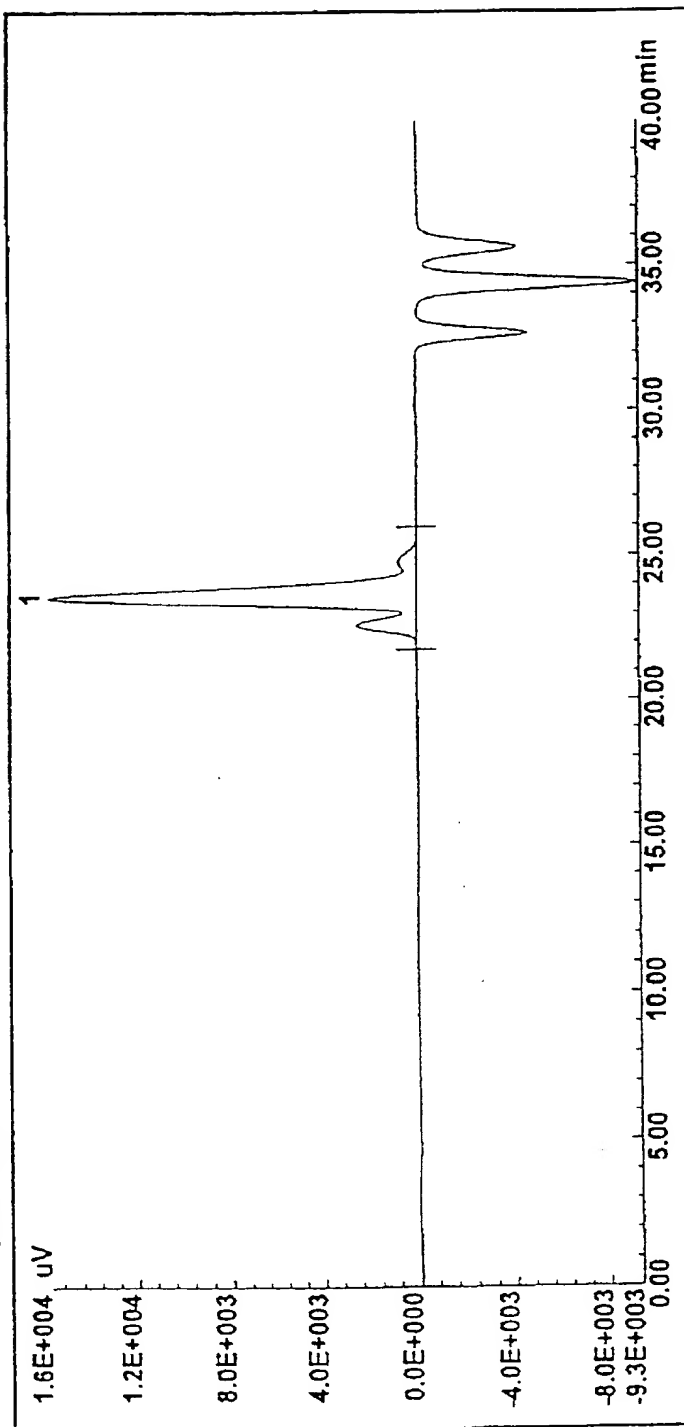


第10図



第11図

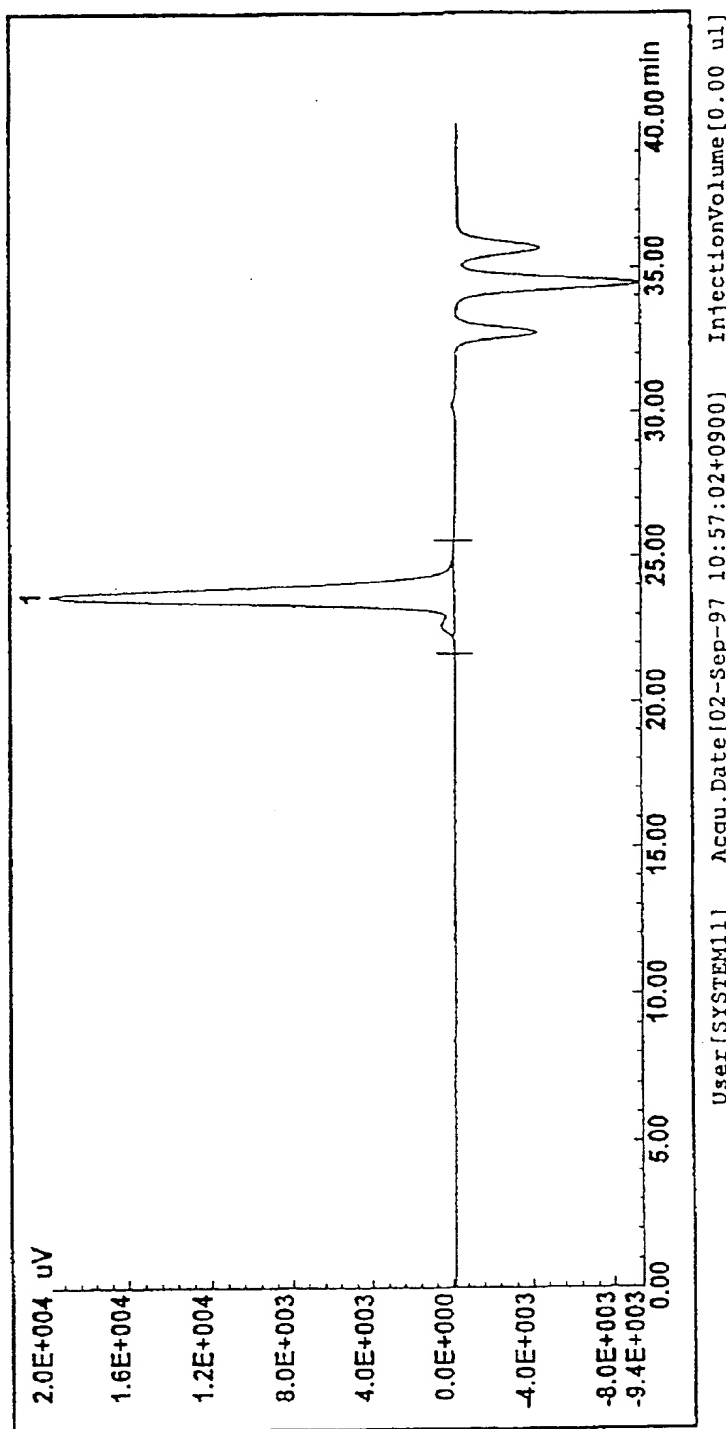
Chromatogram [c:\borwin\system11\abi15007.ch3]



User [SYSTEM11] Acq. Date [15-Sep-97 14:58:17+0900] Injection Volume [0.00 ul]

第12図

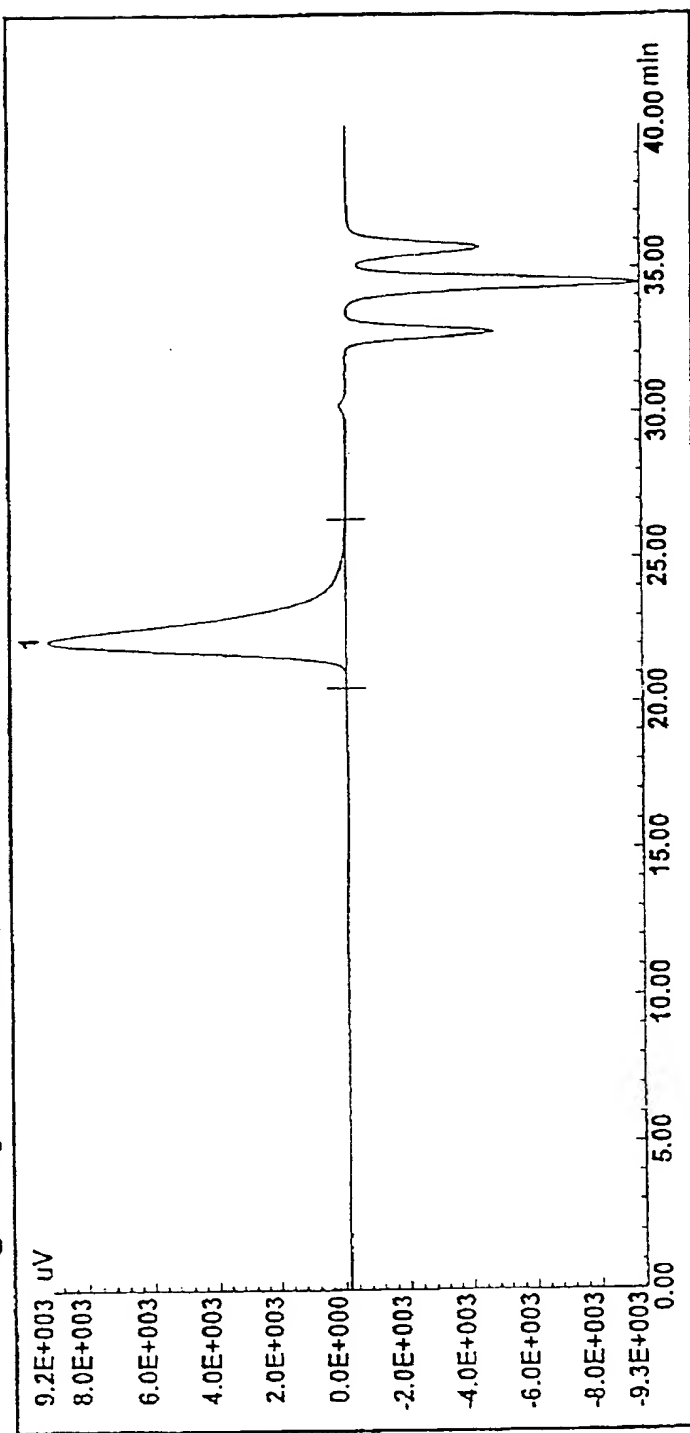
Chromatogram [c:\borwin\system11\abi02002.ch3]



User[SYSTEM11] Acq.Date[02-Sep-97 10:57:02+0900] InjectionVolume[0.00 ul]

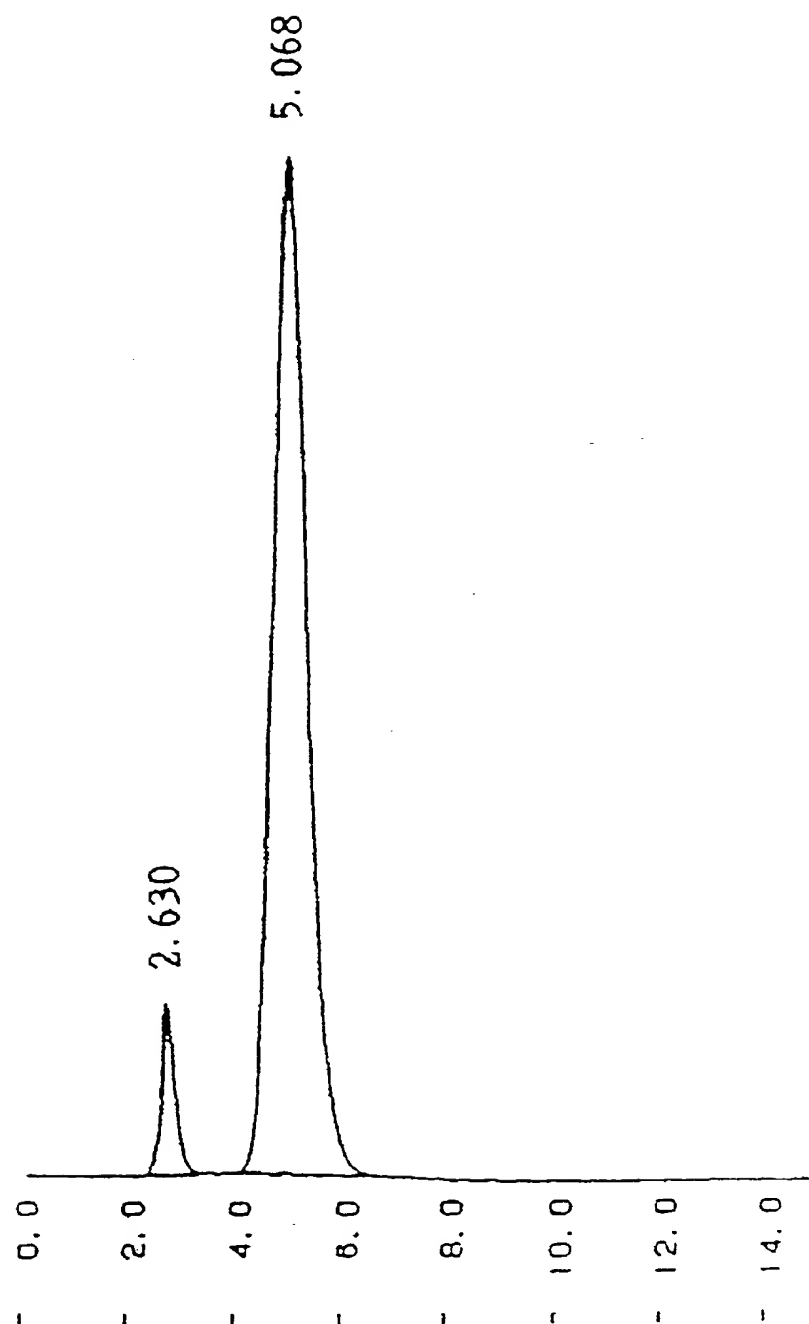
第13図

Chromatogram [c:\borwin\system11\abg10008.ch3]

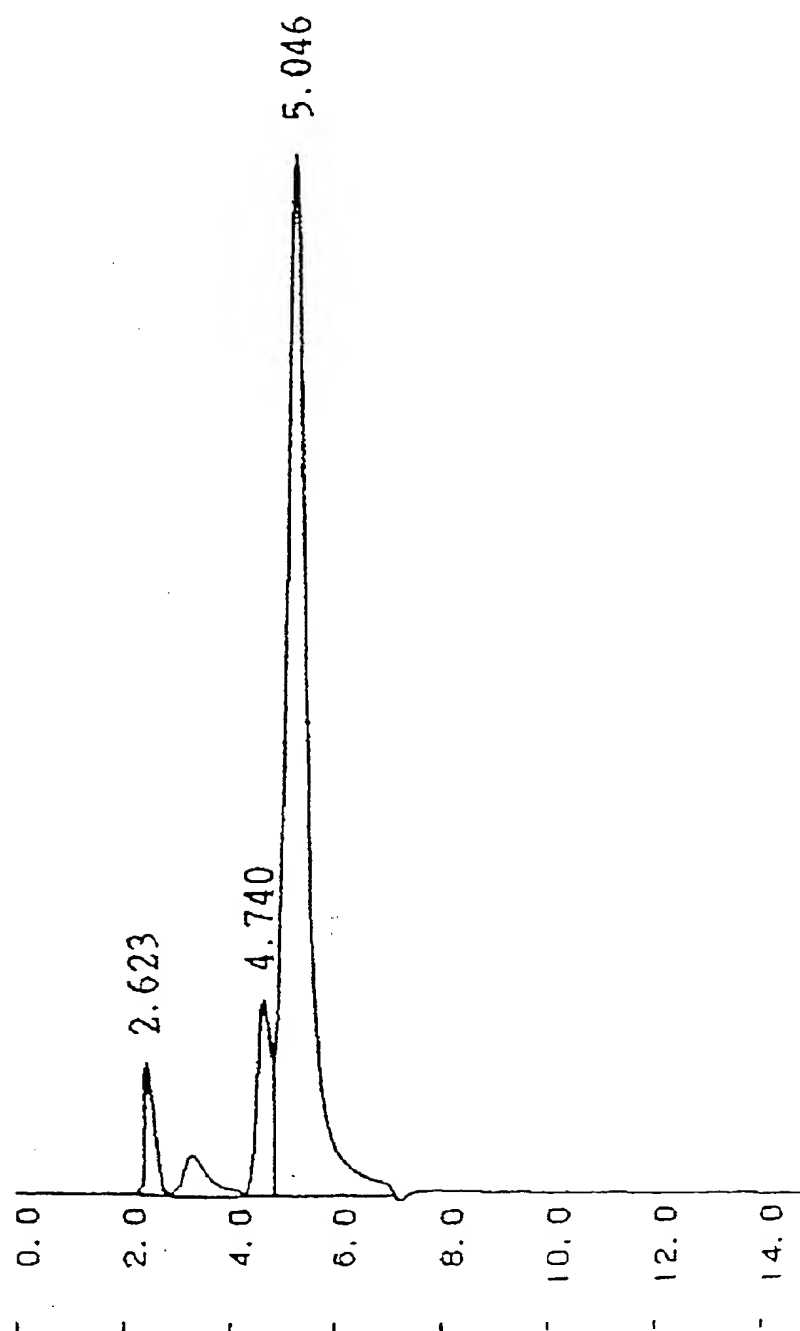


User[SYSTEM11] Acq. Date [10-Jul-97 14:25:22+0900] Injection Volume [0.00 ul]

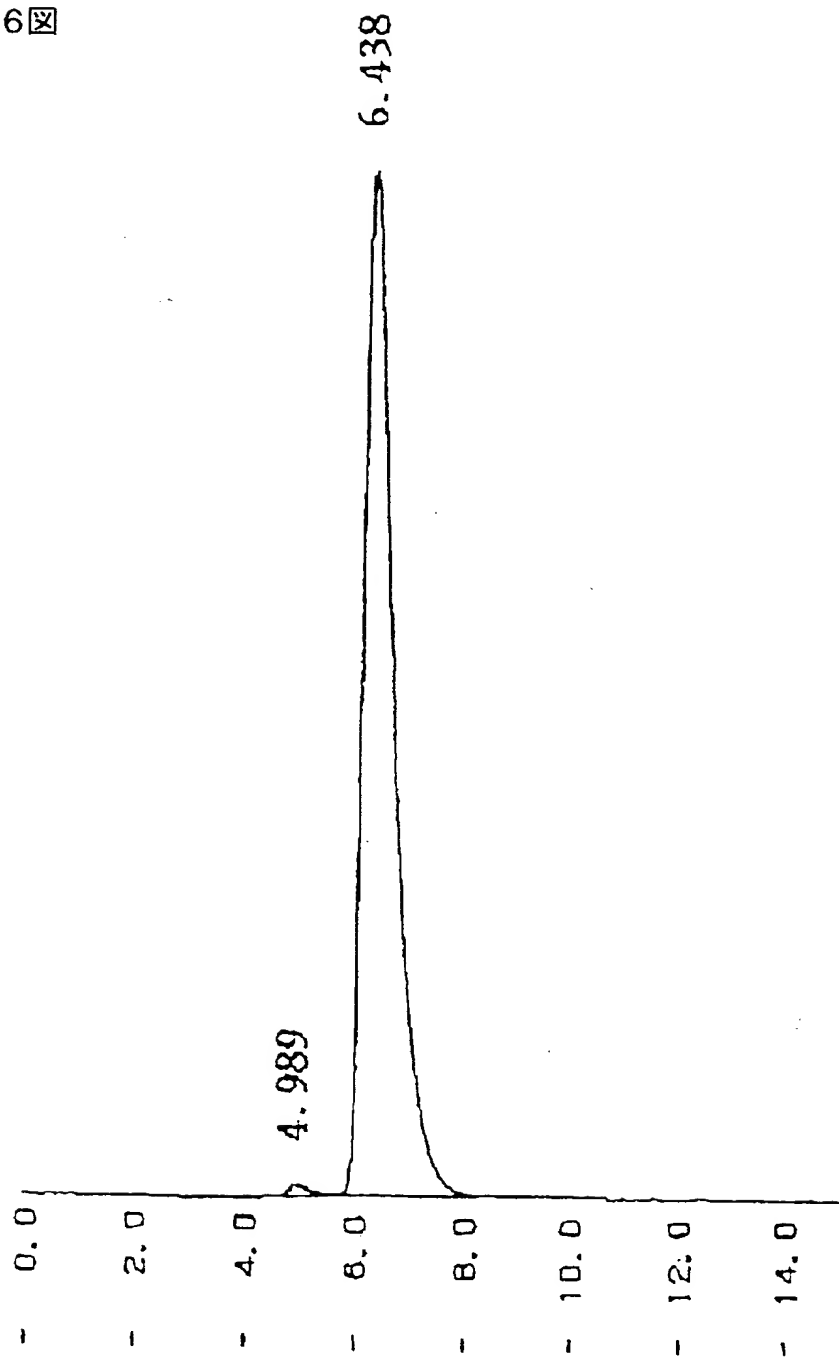
第14図



第15図



第16図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C08G65/28, C08G65/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C08G65/00-65/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS on-line

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 58-185622, A (Shiseido Co., Ltd.), 29 October, 1983 (29. 10. 83), Claims (Family: none)	1-7
A	JP, 10-53647, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 24 February, 1998 (24. 02. 98), Claims & DE, 19723667, A1	1-7
A	JP, 10-168177, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 23 June, 1998 (23. 06. 98), Claims (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
26 April, 1999 (26. 04. 99)

Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁺ C 08 G 65/28, C 08 G 65/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁺ C 08 G 65/00-65/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C A S o n - l i n e

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 58-185622, A (株式会社資生堂) 29. 10 月. 1983 (29. 10. 83), 特許請求の範囲 (ファミリー 無し)	1-7
A	J P, 10-53647, A (三菱化学株式会社) 24. 2 月. 1998 (24. 02. 98), 特許請求の範囲 & D E, 19723667, A1	1-7
A	J P, 10-168177, A (三菱化学株式会社) 23. 6 月. 1998 (23. 06. 98), 特許請求の範囲 (ファミリー 無し)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

寺坂 真貴子

4 J 9457

電話番号 03-3581-1101 内線 3459